

ПРИЛОЖЕНИЕ № 9
к Правилам регулирования
обращения ветеринарных
лекарственных средств
на таможенной территории
Евразийского экономического союза

ТРЕБОВАНИЯ
к структуре регистрационного досье ветеринарного лекарственного
препарата

I. Структура регистрационного досье фармацевтического
ветеринарного лекарственного препарата

1. Общая документация

1.1. Административные данные.

Представляется описание документов регистрационного досье ветеринарного лекарственного препарата.

1.2. Краткая характеристика свойств ветеринарного лекарственного препарата:

1.2.1. Инструкции по применению ветеринарного лекарственного препарата.

Представляется проект инструкции по применению ветеринарного лекарственного препарата.

1.2.2. Макет этикетки и упаковки.

Представляется макет этикетки, первичной упаковки и при наличии макет вторичной (потребительской) упаковки.

Макет должен представлять собой плоское, полноцветное художественное изображение с легко читаемым текстом, в виде

полноразмерной точной копии этикетки и упаковки с указанием размера (масштаба) (при необходимости включая разрезы и места сгиба).

Допускается представление макетов этикетки и упаковки в черно-белом варианте с обязательством представить фактические макеты к моменту принятия решения о регистрации ветеринарного лекарственного препарата.

1.2.3. Оценка условий производства ветеринарного лекарственного средства.

1.2.3.1. Для предприятий-производителей государств-членов:

а) до вступления в силу положений Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Комиссии от 3 ноября 2016 года № 77 (далее – Правила GMP Союза), касающихся требований к производству ветеринарных лекарственных средств, представляется:

лицензия на производство ветеринарных лекарственных средств (или копия лицензии, заверенная в установленном порядке), подтверждающая соответствие условий производства ветеринарного лекарственного препарата требованиям государства-члена и выдаваемая уполномоченным органом государства-члена в соответствии с законодательством государства-члена для каждой производственной площадки предприятия государства-члена, на которой осуществляется производство ветеринарного лекарственного средства (в случае размещения производственных площадок на территории разных государств-членов, следует представить лицензии (или копии лицензий, заверенных в установленном порядке), выданные уполномоченными органами соответствующего государства-члена));

б) после вступления в силу положений Правил GMP Союза, касающихся требований к производству ветеринарных лекарственных средств, представляется:

лицензия на производство ветеринарных лекарственных средств (или копия лицензии, заверенная в установленном порядке), подтверждающая соответствие условий производства ветеринарного лекарственного препарата требованиям государства-члена и выдаваемая уполномоченным органом государства-члена в соответствии с законодательством государства-члена для каждой производственной площадки предприятия государства-члена, на которой осуществляется производство ветеринарного лекарственного средства (в случае размещения производственных площадок на территории разных государств-членов, следует представить лицензии (или копии лицензий, заверенных в установленном порядке), выданные уполномоченными органами соответствующего государства-члена));

сертификат подтверждения соответствия производства ветеринарных лекарственных средств требованиям Правил GMP Союза, выдаваемый уполномоченным органом государства-члена в соответствии с требованиями настоящих Правил по форме, утвержденной Приложением № 1 к настоящим Правилам, для каждой производственной площадки, на которой осуществляется производство ветеринарного лекарственного средства (в случае размещения производственных площадок на территории разных государств-членов, следует представить сертификаты (или копии сертификатов, заверенных в установленном порядке), выданные уполномоченным органом одного из государств-членов)).

1.2.3.2. Для предприятий-производителей третьих стран:

а) до вступления в силу положений Правил GMP Союза, касающихся требований к производству ветеринарных лекарственных средств, представляется:

документ (или копия документа, заверенная в установленном порядке), подтверждающий соответствие условий производства ветеринарного лекарственного средства требованиям страны производства (если иное не предусмотрено законодательством государств-членов), выданный компетентным органом страны производства ветеринарного лекарственного средства на каждую производственную площадку, на которой осуществляется производство регистрируемого ветеринарного лекарственного препарата, если иное не предусмотрено законодательством государств-членов (в случае размещения производственных площадок на территории разных стран производителей, следует представить указанные документы (или копии документов, заверенных в установленном порядке), выданные компетентными органами соответствующей страны производства, если иное не предусмотрено законодательством государств-членов));

б) после вступления в силу положений Правил GMP Союза, касающихся требований к производству ветеринарных лекарственных средств, представляется:

сертификат подтверждения соответствия производства ветеринарных лекарственных средств требованиям Правил GMP Союза, выдаваемый уполномоченным органом государства-члена в соответствии с требованиями настоящих Правил по форме, утвержденной Приложением № 1 к настоящим Правилам, для каждой производственной площадки, на которой осуществляется производство ветеринарного лекарственного средства (в случае размещения

производственных площадок на территории разных стран, следует представить сертификаты (или копии сертификатов, заверенных в установленном порядке), выданные уполномоченным органом одного из государств-членов)).

1.2.4. Сведения о регистрации ветеринарного лекарственного препарата в третьих странах.

Представляются сведения о наличии регистрации ветеринарного лекарственного препарата в третьих странах (список третьих стран, в которых зарегистрирован препарат; регистрационный номер препарата; дата регистрации препарата; копия (копии) документов, подтверждающих такую регистрацию, и (или) ссылка на сайт компетентного органа третьей страны (при наличии), зарегистрировавшего ветеринарный лекарственный препарат)).

2. Физико-химическая, фармацевтическая и биологическая документация

Представляется обоснование лекарственной формы, информация о производстве и контроле качества ветеринарного лекарственного препарата, а также должны быть описаны все аналитические испытательные процедуры, включая их достаточную детализацию, так, чтобы процедура в случае необходимости, могла быть воспроизведена.

2.1. Характеристика ветеринарного лекарственного препарата:

2.1.1. Характеристика действующего вещества (веществ): международное непатентованное наименование (при наличии) или общепринятое (группировочное) наименование, торговое наименование, групповая принадлежность, химическая структура фармацевтической субстанции.

2.1.2. Физико-химические или биологические свойства действующего вещества и характеристики лекарственной формы, которые могут повлиять на безопасность, фармакокинетические параметры и эффективность:

а) физическое состояние;

б) структурная формула;

в) молекулярная формула;

г) относительная молекулярная масса;

д) хиральность;

е) химические свойства (для действующих веществ химического происхождения):

определение химической структуры (синтетический метод, элементарный анализ, масс-спектр, ядерно-магнитный резонанс и др.);

потенциальный изомеризм;

физико-химические характеристики (растворимость, полиморфизм, рКа, рН и др).

2.1.3. Краткая токсикологическая характеристика действующего вещества.

2.1.4. Стереои́зомеризм (при наличии).

Научное обоснование возможных проблем, связанных со стереои́зомеризмом, должно включать:

соотношение стереои́зомеров в различных сериях субстанции;

токсикологический аспект (сравнение токсичности различных стереои́зомеров);

фармакологический аспект (какой стереои́зомер обладает оптимальными фармакологическими характеристиками);

фармакокинетический аспект (метаболизм различных стереои́зомеров);

клинический аспект.

2.2. Описание фармацевтической разработки:

2.2.1. Обоснование выбора лекарственной формы в зависимости от показаний к применению;

2.2.2. Обоснование выбора вспомогательных веществ (консервантов, антиоксидантов и др.);

2.2.3. Состав ветеринарного лекарственного средства должен быть представлен в следующем формате:

Наименование	Количество	Назначение	Ссылка на фармакопейную статью, а в случае ее отсутствия – на нормативный документ
Фармацевтическая(ие) субстанция(ии)			
Вспомогательное(ые) вещество(ва)			

2.2.4. Описание первичной упаковки и, в случае наличия, вторичной (потребительской) упаковки:

тип материала;

качественный состав;

метод укупорки;

метод (или способ) открывания.

2.3. Описание метода производства.

Представляется описание технологии производства, обеспечивающей стабильный выпуск безопасного, эффективного и качественного ветеринарного лекарственного препарата.

2.3.1. Материальный баланс серии.

Приводится расчет рецептуры ветеринарного лекарственного препарата с учетом оборудования, имеющегося на производстве.

2.3.2. Производственный процесс ветеринарного лекарственного препарата.

Представляется схема производства и описание процесса с указанием промежуточных продуктов и отходов (при наличии).

2.4. Контроль исходных материалов:

2.4.1. Фармацевтическая субстанция.

Представляется обоснование включения фармакопейных или нефармакопейных методов контроля фармацевтической(их) субстанции(й).

2.4.1.1. Спецификация и методы контроля фармацевтической(их) субстанции(й).

2.4.1.1.1. Фармацевтическая(ие) субстанция(и), описанная(ые) в фармакопее:

необходимо указать фармакопею и представить копию монографии на фармацевтическую(ие) субстанцию(и). Должно быть показано, что качество исходного материала находится в соответствии с требованиями монографии, упомянутой в досье.

2.4.1.1.2. Фармацевтические субстанции, не описанные в фармакопее:

необходимо указать нормативную документацию, четко идентифицирующую фармацевтическую субстанцию, а также описать:

внешний вид;

идентификационные тесты;

количественное содержание фармацевтической(их) субстанции(й) (включая границы содержания суммарных, отдельных, неидентифицированных суммарных и неидентифицированных отдельных примесей (при их наличии));

степень контаминации микроорганизмами, продуктами их жизнедеятельности, пестицидами, солями тяжелых металлов, радиоактивными веществами, фумигантами и т.д. и методы ее определения (для действующих веществ растительного происхождения);

перечень тестов, необходимых для включения фармацевтической(их) субстанции(й) в лекарственную форму.

2.4.1.2. Научные данные о фармацевтической(их) субстанции(ях):

а) номенклатура растительного сырья:

научное название растения;

используемые части растения;

макроскопическое и микроскопическое описание;

наличие токсичных элементов, контаминантов и примесей;

б) документ с показателями качества используемой фармацевтической субстанции (сертификат анализа или паспорт качества).

2.4.2. Вспомогательное(ые) вещество(ва).

Представляется обоснование включения фармакопейных или нефармакопейных методов контроля вспомогательных веществ.

2.4.2.1. Спецификация и методы контроля:

а) вспомогательное(ые) вещество(ва), описанные в фармакопее:

необходимо указать фармакопею и представить копию монографии на вспомогательное вещество. Должно быть показано, что качество исходного материала находится в соответствии с требованиями монографии, упомянутой в досье;

б) вспомогательное(ые) вещество(ва), не описанные в фармакопее:

необходимо указать нормативную документацию, четко идентифицирующую вспомогательное вещество, а также описать:

физико-химические характеристики;
идентификационные тесты;
чистота (включая границы содержания суммарных, отдельных примесей, неидентифицированных суммарных и неидентифицированных отдельных примесей);
анализ количественного и качественного содержания.

2.4.2.2. Научные данные.

Представляется информация по вспомогательным веществам, ранее не используемым в составе ветеринарного лекарственного препарата.

2.4.3. Упаковка.

Представляется обоснование влияния упаковочного материала на стабильность готового ветеринарного лекарственного препарата при хранении.

2.4.3.1. Спецификация и методы контроля:

тип материала;

конструкция;

документ, удостоверяющий качество упаковочного материала, и тесты, подтверждающие качество упаковочного материала.

2.4.3.2. Научные данные.

Представляется обоснование выбора упаковочных материалов и сертификаты анализа упаковочных материалов с его результатами.

2.4.4. Особые меры, касающиеся материалов животного происхождения.

Представляется научное обоснование отсутствия риска передачи агента, вызывающего трансмиссивную губкообразную энцефалопатию (ТГЭ), через готовую лекарственную форму при наличии в составе препарата белков животного происхождения.

2.5. Контроль готового ветеринарного лекарственного препарата.

Представляется обоснование выбора методов контроля ветеринарного лекарственного препарата, описание и валидация его методов контроля.

2.5.1. Требования к качеству ветеринарного лекарственного препарата (основные характеристики, специфические стандарты).

2.5.2. Методы контроля.

2.5.3. Валидация методов контроля.

2.6. Стабильность.

Представляется отчет по изучению стабильности ветеринарного лекарственного препарата.

2.6.1. Информация о стабильности и сроках годности фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ.

2.6.2. Стабильность готового ветеринарного лекарственного препарата.

Представляется отчет с вложением первичных материалов (протоколы исследований, хроматограммы) результатов изучения стабильности, а также предложенного срока годности и условий хранения ветеринарного лекарственного препарата.

2.6.3. Стабильность ветеринарного лекарственного препарата после первого вскрытия первичной упаковки.

2.7. Другая информация по желанию заявителя.

3. Документация по безопасности применения ветеринарного лекарственного препарата и его остаточным количествам в продукции животного происхождения

Представляется описание потенциального риска для человека и окружающей среды, возникающего в результате применения ветеринарного лекарственного препарата. В контексте безопасности для

человека необходимо учитывать возможность негативного влияния на персонал, контактирующий с обработанными животными, и на потребителей продукции животного происхождения.

3.1. Документация по безопасности применения ветеринарного лекарственного препарата.

3.1.1. Описание действующего(их) вещества(в).

3.1.1.1. Международное непатентованное название (INN).

3.1.1.2. Наименование в соответствии с номенклатурой Международного Сообщества Прикладной Химии (IUPAC).

3.1.1.3. Наименование и регистрационный номер химического соединения в соответствии и классификацией Химической Реферативной Службы (CAS).

3.1.1.4. Классификация:

терапевтическая;

фармакологическая.

3.1.1.5. Синонимы и аббревиатуры.

3.1.1.6. Структурная формула.

3.1.1.7. Молекулярная формула.

3.1.1.8. Относительная молекулярная масса.

3.1.1.9. Содержание примесей.

3.1.1.10. Качественный и количественный состав примесей.

3.1.1.11. Физические свойства:

внешний вид;

точка плавления;

точка кипения;

давление пара;

pH;

растворимость в воде, г/л с указанием температуры;

растворимость в органических растворителях, г/л с указанием температуры;

коэффициент рефракции;

оптическое вращение.

3.1.2. Описание ветеринарного лекарственного препарата, состав.

3.1.3. Показания к применению.

3.1.4. Фармакологические данные:

Представляются данные по фармакологии, относящиеся к оценке безопасности ветеринарного лекарственного препарата.

3.1.4.1. Фармакодинамика.

Представляется анализ результатов изучения фармакодинамики:

данные о специфическом фармакологическом действии;

данные по общей фармакологии;

данные о взаимодействии с другими ветеринарными лекарственными препаратами.

3.1.4.2. Фармакокинетика.

Представляется анализ результатов исследований по абсорбции, биотрансформации, экскреции и метаболизму. На основании результатов изучения фармакокинетики должны быть обоснованы дозы, интервалы между дозами.

3.1.5. Токсикологические данные. Должны быть проанализированы результаты токсикологических исследований и сделаны рекомендации по безопасности применения ветеринарного лекарственного препарата.

Представляются данные по токсикологии, относящиеся к оценке безопасности ветеринарного лекарственного препарата.

3.1.5.1. Токсичность после однократного введения (острая токсичность).

3.1.5.2. Токсичность после многократного введения (субхроническая, хроническая токсичность).

3.1.5.3. Переносимость на рекомендованных видах животных.

3.1.5.4. Репродуктивная токсичность.

Представляется описание влияния ветеринарного лекарственного препарата на репродуктивную функцию; эмбриотоксичность/фетотоксичность, включая тератогенность.

3.1.5.5. Мутагенность.

Представляется анализ данных о способности действующего(их) вещества(в), вспомогательного(ых) вещества(в) и их метаболитов вызывать изменения в генетическом материале.

3.1.5.6. Канцерогенность.

Представляется описание оценки потенциальной канцерогенности действующего(их) и вспомогательного(ых) вещества(в), их метаболитов, а также описание механизма канцерогенного действия.

3.1.5.7. Иммунотоксичность.

3.1.5.8. Другая информация.

Представляются все другие данные, относящиеся к оценке безопасности ветеринарного лекарственного препарата:

3.1.5.8.1. Специальные исследования (иммунотоксичность, нейротоксичность, сенсibiliзирующее действие, местно-раздражающее действие).

3.1.5.8.2. Информация о применении ветеринарного лекарственного препарата людям (в том случае, если действующее вещество ветеринарного лекарственного препарата разрешено к применению в медицине).

3.1.5.8.3. Микробиологические исследования (в случае влияния на микрофлору пищеварительного тракта):

исследования в организме человека;

исследования в организме животных;

исследования *in vitro*.

3.1.5.8.4. Метаболиты, примеси.

3.1.6. Безопасность при применении.

Представляется описание безопасности ветеринарного лекарственного препарата для персонала, участвующего в обработке животных и, следовательно, имеющего контакт с ветеринарным лекарственным препаратом. Необходимо отметить возможность нанесения вреда человеку и соотнести эти данные с токсичностью препарата, а также прокомментировать результаты исследований с учетом специфических групп пользователей, например, безопасность для беременных женщин, кормящих матерей, а также отметить такие характеристики, как воспламеняемость, летучесть, окисляемость и т.д.:

3.1.6.1. Оценка воздействия на людей, работающих с ветеринарным лекарственным препаратом (с учетом лекарственной формы и способа введения ветеринарного лекарственного препарата):

кожно-раздражающее действие;

раздражение глаз;

ингаляционная токсичность;

известные побочные эффекты при применении аналогов;

путь и длительность воздействия, а именно: распыление аэрозоля или порошка (включая информацию о размере частиц); контакт с кожными покровами (включая купание животных и общение с ними после обработки); прием пищи; случайная самоинъекция;

частота контакта персонала с ветеринарным лекарственным препаратом.

3.1.6.2. Оценка рисков, связанных с применением ветеринарного лекарственного препарата:

противопоказания;

способ применения;

защитная одежда;

меры предосторожности при применении;

информация, позволяющая оценить степень риска.

3.1.7. Оценка риска для окружающей среды.

Представляется описание возможности возникновения риска для живых организмов при попадании фармацевтического ветеринарного лекарственного препарата в окружающую среду, в том числе в почву, воду, атмосферу.

3.2. Документация по остаточным количествам.

Представляются отчеты с приложением первичных материалов по изучению сроков выведения остаточных количеств действующего(их) вещества(в), а при необходимости вспомогательного вещества и их метаболитов из организма продуктивных животных или с продуктами животного происхождения на целевых видах животных, которым будет рекомендовано применение данного ветеринарного лекарственного препарата.

3.2.1. Фармакокинетика.

Представляются результаты изучения фармакокинетики ветеринарного лекарственного препарата (абсорбция, распределение, биотрансформация, экскреция в организме животных) при рекомендуемом пути введения и в рекомендуемой дозе.

3.2.2. Максимально допустимые уровни.

Представляется отчет по изучению и обоснованию сроков выведения остаточных количеств ветеринарного лекарственного препарата из организма животных, содержащий:

результаты экспериментальных исследований продукции животного происхождения (количество исследуемых образцов должно быть, как минимум, достаточным для статистической обработки полученных данных);

обоснование максимально допустимых уровней остаточного количества ветеринарного лекарственного препарата в продукции животного происхождения (с указанием нормативного правового акта Союза, устанавливающего соответствующие требования для конкретного вида продукции);

обоснование сроков выведения остаточных количеств ветеринарного лекарственного препарата из организма животных для аналогичных лекарственных форм.

3.2.3. Аналитический метод.

Представляется наименование методики определения остаточных количеств действующих(его) веществ(а) ветеринарного лекарственного препарата в продукции животного происхождения, включая её метрологические характеристики, чувствительность метода и степень извлечения.

4. Документация по эффективности

4.1. Введение.

Представляется описание цели изучения эффективности, показаний к применению ветеринарного лекарственного препарата.

4.2. Клинические и доклинические исследования. Переносимость.

4.2.1. Клиническая фармакология.

4.2.1.1. Фармакодинамика.

Представляются отчеты с приложением первичных материалов по специфической активности ветеринарного лекарственного препарата (антимикробное, противопаразитарное, противовоспалительное действие и др.).

4.2.1.2. Фармакокинетика.

Представляются отчеты с приложением первичных материалов по изучению абсорбции, распределения, метаболизма и экскреции действующего(их) вещества(в) после применения ветеринарного лекарственного препарата рекомендуемым видам животных в рекомендуемых дозах. Количество исследуемых образцов должно быть, как минимум, достаточным для статистической обработки данных.

В форме таблиц и (или) графиков должны быть представлены результаты определения основных фармакокинетических показателей.

Должен быть указан метод статистической обработки данных.

Должен быть описан аналитический метод с обоснованием и описанием метрологических характеристик, включая чувствительность метода и степень извлечения.

4.2.2. Изучение токсичности.

4.2.2.1. Изучение токсичности ветеринарного лекарственного препарата при однократном введении на лабораторных животных.

Представляются отчеты с приложением первичных материалов по изучению токсичности ветеринарного лекарственного препарата при однократном введении (острая токсичность) лабораторным животным.

4.2.2.2. Изучение переносимости.

Представляются отчеты с приложением первичных материалов по изучению переносимости ветеринарного лекарственного препарата на видах животных, которым рекомендован препарат (на

сельскохозяйственной птице изучают токсичность при однократном введении).

4.2.2.3. Изучение токсичности ветеринарного лекарственного препарата при многократном введении.

Представляются отчеты с приложением первичных материалов по изучению токсичности ветеринарного лекарственного препарата при многократном введении (субхроническая токсичность) на лабораторных животных и видах животных, которым рекомендован препарат.

4.2.2.4. Изучение репродуктивной токсичности ветеринарного лекарственного препарата.

Представляются отчеты с приложением первичных материалов по изучению репродуктивной токсичности.

4.2.2.5. Изучение мутагенного действия ветеринарного лекарственного препарата.

Представляются отчеты с приложением первичных материалов по изучению мутагенной активности ветеринарного лекарственного препарата.

4.2.2.6. Изучение канцерогенного действия ветеринарного лекарственного препарата.

Представляются отчеты с приложением первичных материалов по изучению канцерогенной активности ветеринарного лекарственного препарата.

4.2.2.7. Изучение иммунотоксичности ветеринарного лекарственного препарата.

Представляются отчеты с приложением первичных материалов по изучению иммунотоксичности ветеринарного лекарственного препарата.

4.2.2.8. Изучение сенсibiliзирующего действия ветеринарного лекарственного препарата.

Представляются отчеты с приложением первичных материалов по изучению сенсibiliзирующего действия ветеринарного лекарственного препарата.

4.2.2.9. Изучение местнораздражающего действия ветеринарного лекарственного препарата.

Представляются отчеты с приложением первичных материалов по изучению сенсibiliзирующего действия фармацевтического ветеринарного лекарственного препарата.

4.3. Данные о биоэквивалентности.

Представляется описание результатов изучения биоэквивалентности и обоснование выбора референс-препарата (препарата сравнения). Данные по изучению биоэквивалентности в форме отчета с приложением первичных материалов могут быть представлены в случае, если предлагаемый ветеринарный лекарственный препарат является аналогом препарата, уже зарегистрированного ранее в Союзе.

4.4. Исследования по резистентности.

Для известных антибактериальных ветеринарных лекарственных препаратов должны быть представлены данные о возможном возникновении устойчивых штаммов микроорганизмов в процессе применения ветеринарного лекарственного препарата.

Для новых ветеринарных лекарственных препаратов должен быть представлен отчет по изучению скорости возникновения устойчивых штаммов микроорганизмов под воздействием антибактериального ветеринарного лекарственного препарата.

4.5. Результаты изучения эффективности.

Представляются результаты изучения эффективности в форме отчетов с приложением актов.

Изучение эффективности проводится на видах животных, которым рекомендован препарат, в рекомендуемых дозах, при заболеваниях, предусмотренных инструкцией по применению ветеринарного лекарственного препарата.

4.6. Другая информация.

II. Структура регистрационного досье иммунологического (иммунобиологического) ветеринарного лекарственного препарата

1. Общая документация

1.1. Административные данные.

Представляется описание документов регистрационного досье ветеринарного лекарственного препарата.

1.2. Краткая характеристика свойств ветеринарного лекарственного препарата:

1.2.1. Инструкции по применению ветеринарного лекарственного препарата.

Представляется проект инструкции по применению ветеринарного лекарственного препарата.

1.2.2. Макет этикетки и упаковки.

Представляется макет этикетки, первичной упаковки и при наличии макет вторичной (потребительской) упаковки.

Макет должен представлять собой плоское, полноцветное художественное изображение с легко читаемым текстом, в виде полноразмерной точной копии этикетки и упаковки с указанием размера (масштаба) (при необходимости включая разрезы и места сгиба).

Допускается представление макетов этикетки и упаковки в черно-белом варианте с обязательством представить фактические макеты к моменту принятия решения о регистрации ветеринарного лекарственного препарата.

1.2.3. Оценка условий производства ветеринарного лекарственного средства.

1.2.3.1. Для предприятий-производителей государств-членов:

а) до вступления в силу положений Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Комиссии от 3 ноября 2016 года № 77 (далее – Правила GMP Союза), касающихся требований к производству ветеринарных лекарственных средств, представляется:

лицензия на производство ветеринарных лекарственных средств (или копия лицензии, заверенная в установленном порядке), подтверждающая соответствие условий производства ветеринарного лекарственного препарата требованиям государства-члена и выдаваемая уполномоченным органом государства-члена в соответствии с законодательством государства-члена для каждой производственной площадки предприятия государства – члена, на которой осуществляется производство ветеринарного лекарственного средства (в случае размещения производственных площадок на территории разных государств-членов, следует представить лицензии (или копии лицензий, заверенных в установленном порядке), выданные уполномоченными органами соответствующего государства-члена));

б) после вступления в силу положений Правил GMP Союза, касающихся требований к производству ветеринарных лекарственных средств, представляется:

лицензия на производство ветеринарных лекарственных средств (или копия лицензии, заверенная в установленном порядке), подтверждающая соответствие условий производства ветеринарного лекарственного препарата требованиям государства-члена и выдаваемая уполномоченным органом государства-члена в соответствии с законодательством государства – члена для каждой производственной площадки предприятия государства – члена, на которой осуществляется производство ветеринарного лекарственного средства (в случае размещения производственных площадок на территории разных государств-членов, следует представить лицензии (или копии лицензий, заверенных в установленном порядке), выданные уполномоченными органами соответствующего государства-члена));

сертификат подтверждения соответствия производства ветеринарных лекарственных средств требованиям Правил GMP Союза, выдаваемый уполномоченным органом государства-члена в соответствии с требованиями настоящих Правил по форме, утвержденной Приложением № 1 к настоящим Правилам, для каждой производственной площадки, на которой осуществляется производство ветеринарного лекарственного средства (в случае размещения производственных площадок на территории разных государств-членов, следует представить сертификаты (или копии сертификатов, заверенных в установленном порядке), выданные уполномоченным органом одного из государств-членов)).

1.2.3.2. Для предприятий-производителей третьих стран:

а) до вступления в силу положений Правил GMP Союза, касающихся требований к производству ветеринарных лекарственных средств, представляется:

документ (или копия документа, заверенная в установленном порядке), подтверждающий соответствие условий производства ветеринарного лекарственного средства требованиям страны производства (если иное не предусмотрено законодательством государств-членов), выданный компетентным органом страны производства ветеринарного лекарственного средства на каждую производственную площадку, на которой осуществляется производство регистрируемого ветеринарного лекарственного препарата, если иное не предусмотрено законодательством государств-членов (в случае размещения производственных площадок на территории разных стран производителей, следует представить указанные документы (или копии документов, заверенных в установленном порядке), выданные компетентными органами соответствующей страны производства, если иное не предусмотрено законодательством государств-членов));

б) после вступления в силу положений Правил GMP Союза, касающихся требований к производству ветеринарных лекарственных средств, представляется:

сертификат подтверждения соответствия производства ветеринарных лекарственных средств требованиям Правил GMP Союза, выдаваемый уполномоченным органом государства-члена в соответствии с требованиями настоящих Правил по форме, утвержденной Приложением № 1 к настоящим Правилам, для каждой производственной площадки, на которой осуществляется производство ветеринарного лекарственного средства (в случае размещения производственных площадок на территории разных стран, следует представить сертификаты (или копии сертификатов, заверенных в установленном порядке), выданные уполномоченным органом одного из государств-членов)).

1.2.4. Сведения о регистрации ветеринарного лекарственного препарата в третьих странах.

Представляются сведения о наличии регистрации ветеринарного лекарственного препарата в третьих странах (список третьих стран, в которых зарегистрирован препарат; регистрационный номер препарата; дата регистрации препарата; копия (копии) документов, подтверждающих такую регистрацию, и (или) ссылка на сайт компетентного органа третьей страны (при наличии), зарегистрировавшего ветеринарный лекарственный препарат)).

2. Физико-химическая, биологическая и микробиологическая документация

Представляется обоснование лекарственной формы, информация о производстве и контроле качества ветеринарного лекарственного препарата, а также должны быть описаны все аналитические испытательные процедуры, включая их достаточную детализацию, так, чтобы процедура в случае необходимости, могла быть воспроизведена.

2.1. Характеристика ветеринарного лекарственного препарата:

2.1.1. Характеристика действующего вещества (веществ): международное непатентованное наименование (при наличии) или общепринятое (группировочное) наименование, торговое наименование, групповая принадлежность.

2.1.2. Тип ветеринарного лекарственного препарата:

препарат, содержащий новый антиген;

препарат, имеющий аналог на рынке;

препарат, содержащий новую комбинацию известных антигенов;

препарат, полученный с использованием новых технологий.

2.2. Описание фармацевтической разработки:

2.2.1. Обоснование выбора штамма микроорганизма (антигена, антител и др.), используемого в составе ветеринарного лекарственного препарата;

2.2.2. Обоснование выбора лекарственной формы и способа введения в зависимости от показаний к применению;

2.2.3. Обоснование выбора вспомогательных веществ (консервантов, антиоксидантов и др.).

2.2.4. Состав ветеринарного лекарственного средства должен быть представлен в следующем формате:

Наименование	Количество	Назначение	Ссылка на фармакопейную статью, а в случае ее отсутствия – на нормативный документ
Действующее(ие) вещество(ва)			
Вспомогательное(ые) вещество(ва)			

2.2.5. Описание первичной упаковки и, в случае наличия, вторичной (потребительской) упаковки:

тип материала;

качественный состав;

метод укупорки;

метод (или способ) открывания.

2.3. Метод производства

Представляется обоснование технологии производства ветеринарного лекарственного препарата, обеспечивающей стабильный выпуск безопасного, эффективного и качественного ветеринарного лекарственного препарата.

2.3.1. Материальный баланс серии.

Приводится расчет рецептуры ветеринарного лекарственного препарата с учетом оборудования, имеющегося на производстве.

2.3.2. Производственный процесс ветеринарного лекарственного препарата.

Представляется схема производства и описание процесса с указанием промежуточных продуктов и отходов (при наличии).

2.4. Контроль исходных материалов.

Представляется обоснование включения фармакопейных или нефармакопейных методов контроля действующего вещества.

2.4.1. Материал биологического происхождения.

Представляется обоснование выбора материала биологического происхождения.

2.4.1.1. Данные о материале биологического происхождения:

сведения об источнике;

наименование, происхождение и история всех пассажей посевных материалов (т.е. клеток, вирусов, бактерий);

подготовка и описание главного посевного материала;

контроль и тесты, проведенные на главном посевном материале;

подготовка и описание рабочей партии посевного материала;

контроль и тесты, выполненные на рабочей партии посевного материала;

условия хранения главного и рабочего посевного материала.

2.4.1.2. Назначение материала биологического происхождения.

2.4.1.3. Идентификация и характеристика материала биологического происхождения.

2.4.1.5. Текущий контроль:

инфекционная активность;

отсутствие контаминации микроорганизмами для живых вакцин;

степень очистки для инактивированных вакцин;

полнота инактивации для инактивированных вакцин.

2.4.1.6 Вакцины, произведенные посредством рекомбинированной ДНК технологии:

2.4.1.6.1. Исходные материалы:

интересующий ген: название, происхождение, стратегия изоляции;

описание стартового штамма(ов) или клеточной колонии(ний):
название, происхождение, предыстория, идентификация,
характеристики, потенциальные микробные и (или) вирусные
загрязнители;

2.4.1.6.2. Подготовка продуцирующего штамма или клеточной колонии:

построение экспрессивного вектора: название, происхождение,
функция репликона, промотера, усилителя и других элементов
регуляции, гены, используемые для селекции, другие рамки
считывания, способ привнесения в продуцирующий штамм;

данные по синтезу и клонированию;

2.4.1.6.3. Описание продуцирующего штамма или клеточной колонии:

биологические свойства различных элементов, найденных в
готовом продукте, и детали добавленного выраженного гена (ов),
возникновение клеточного вектора (интегрированного или
экстрахромосомного), номер копии;

2.4.1.6.4. Конструктивное или управляемое выражение;

2.4.1.6.5. Генетическая стабильность:

конструктивная стабильность;

сегрегационная стабильность;

стабильность до и после максимального уровня изменения, используемого для полномасштабного производства;

генетическая стабильность (в случае использования постоянной культуры).

2.4.2. Материал небиологического происхождения.

Представляется обоснование выбора материала небиологического происхождения.

2.4.2.1. Данные о материале небиологического происхождения:

торговое наименование;

научные синонимы (при наличии);

сведения об источнике.

2.4.2.2. Описание и функция материала небиологического происхождения.

2.4.2.3. Методы идентификации.

2.4.2.4. Чистота.

2.4.2.5. Сроки годности.

2.4.2.6. Контроль материала небиологического происхождения.

2.4.3. Подготовка питательной среды.

2.4.3.1. Исходный материал для подготовки питательной среды.

2.4.3.2. Количественный состав среды.

2.4.3.3. Метод подготовки, включая процедуру стерилизации.

2.4.3.4. Контроль качества приготовленной среды.

2.5. Контроль промежуточного продукта.

Представляется описание методов контроля промежуточного продукта, а также обоснование выбора точек промежуточного контроля при производстве лекарственной формы.

2.5.1. Вспомогательное(ые) вещество(ва).

Представляется обоснование включения фармакопейных или нефармакопейных методов контроля вспомогательных веществ.

2.5.1.1. Спецификация и методы контроля:

а) вспомогательное(ые) вещество(ва), описанные в фармакопее: необходимо указать фармакопею и представить копию монографии на вспомогательное вещество. Должно быть показано, что качество исходного материала находится в соответствии с требованиями монографии, упомянутой в досье;

б) вспомогательное(ые) вещество(ва), не описанные в фармакопее: необходимо указать нормативную документацию, четко идентифицирующую вспомогательное вещество, а также описать:

физико-химические характеристики;

идентификационные тесты;

чистота (включая границы содержания суммарных, отдельных примесей, неидентифицированных суммарных и неидентифицированных отдельных примесей);

анализ количественного и качественного содержания.

2.5.1.2. Научные данные.

Представляется информация по вспомогательным веществам, ранее не используемыми в составе ветеринарного лекарственного препарата.

2.5.2. Упаковка.

Представляется обоснование влияния упаковочного материала на стабильность готового ветеринарного лекарственного препарата при хранении.

2.5.2.1. Спецификация и методы контроля:

тип материала;

конструкция;

документ, удостоверяющий качество упаковочного материала, и тесты, подтверждающие качество упаковочного материала.

2.5.2.2. Научные данные.

Представляется обоснование выбора упаковочных материалов и сертификаты анализа упаковочных материалов с его результатами.

2.5.3. Особые меры, касающиеся материалов животного происхождения.

Представляется научное обоснование отсутствия риска передачи агента, вызывающего трансмиссивную губкообразную энцефалопатию (ТГЭ), через готовую лекарственную форму при наличии в составе препарата белков животного происхождения.

2.6. Контроль готового ветеринарного лекарственного препарата.

Представляется обоснование выбора методов контроля ветеринарного лекарственного препарата, описание и валидация его методов контроля.

2.6.1. Требования к качеству ветеринарного лекарственного препарата (основные характеристики, специфические стандарты).

2.6.2. Методы контроля.

2.6.3. Валидация методов контроля.

2.7. Контроль готового продукта.

Представляется обоснование выбора методов контроля готовой лекарственной формы.

2.7.1. Стабильность.

2.7.1.1. Стабильность антигена в готовой лекарственной форме

Представляется отчет по изучению стабильности антигена в готовой лекарственной форме.

2.7.1.2. Информация о стабильности и сроках годности фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ.

2.7.1.3. Стабильность готового ветеринарного лекарственного препарата.

Представляется отчет с вложением первичных материалов (протоколы исследований, хроматограммы) результатов изучения стабильности, а также предложенного срока годности и условий хранения ветеринарного лекарственного препарата.

2.7.1.4. Стабильность ветеринарного лекарственного препарата после первого вскрытия первичной упаковки.

2.8. Специальные меры по предотвращению распространения возбудителей болезней животных.

Представляется отчет по принимаемым специальным мерам по предотвращению распространения возбудителей болезней животных.

2.9. Данные по вероятной опасности ветеринарных лекарственных препаратов, содержащих генетически модифицированные микроорганизмы, для окружающей среды.

Представляется отчет, содержащий данные ветеринарных лекарственных препаратов, содержащих генетически модифицированные микроорганизмы, для окружающей среды.

2.10. Другая информация по желанию заявителя.

3. Документация по безопасности применения ветеринарного лекарственного препарата

Представляется описание потенциального риска для человека и окружающей среды, возникающего в результате применения ветеринарного лекарственного препарата. В контексте безопасности для человека необходимо учитывать возможность негативного влияния на персонал, контактирующий с обработанными животными, и на потребителей продукции животного происхождения.

3.1. Документация по безопасности применения ветеринарного лекарственного препарата.

3.1.1. Данные по безопасности применения ветеринарного лекарственного препарата для каждого вида целевых животных.

3.1.2. Показания к применению.

3.1.3. Токсикологические данные. Должны быть проанализированы результаты токсикологических исследований и сделаны рекомендации по безопасности применения ветеринарного лекарственного препарата.

Представляются данные по токсикологии, относящиеся к оценке безопасности ветеринарного лекарственного препарата.

3.1.4. Оценка воздействия на людей, работающих с ветеринарным лекарственным препаратом (с учетом лекарственной формы и способа введения ветеринарного лекарственного препарата):

кожно-раздражающее действие;

раздражение глаз;

ингаляционная токсичность;

известные побочные эффекты при применении аналогов;

путь и длительность воздействия, а именно: распыление аэрозоля (включая информацию о размере частиц); контакт с кожными покровами (включая общение с ними после обработки); прием пищи; случайная самоинъекция;

частота контакта персонала с ветеринарным лекарственным препаратом.

3.1.5. Оценка рисков, связанных с применением ветеринарного лекарственного препарата:

противопоказания;

способ применения;

защитная одежда;

меры предосторожности при применении;
информация, позволяющая оценить степень риска.

3.1.6. Оценка риска для окружающей среды.

Представляется описание возможности возникновения риска для живых организмов при попадании антигена или содержащихся в ветеринарном лекарственном препарате микроорганизмов, включая и генетически модифицированные, в окружающую среду, в том числе в почву, воду, атмосферу.

Необходимо дать оценку безопасности ветеринарного лекарственного препарата для других видов животных и объектов окружающей среды. Особо следует обратить внимание на изучение возможности распространения антигенов или организмов, содержащихся в ветеринарном лекарственном препарате, восстановления вирулентности и других факторов, которые могут влиять на безопасное использование ветеринарного лекарственного препарата.

3.2. Для оценки потенциального риска, который представляет вакцина для окружающей среды, особенно живых рДНК и плазмидных ДНК-вакцин, необходимо оценить способность каждой вакцины распространяться и контактировать с животными-мишенями и немишенями, а также сохраняться в окружающей среде.

3.3. Для живых вакцин необходимо оценить возможность повышения вирулентности при переносе антигена от одного животного к другому. Как правило, после пяти пассажей на животных (для птиц их должно быть больше) вакцинный микроорганизм должен сохранять приемлемый уровень вирулентности.

3.4. Исследования по безопасности должны включать исследования по безопасности единичной дозы, передозировки или повторных единичных доз.

3.5. Для оценки безопасности продукции животного происхождения после применения ветеринарных лекарственных препаратов должны быть представлены отчеты по изучению сроков выведения остаточных количеств компонентов вакцин и возможных их метаболитов из организма животных. На основании исследований должны быть установлены сроки, обосновывающие возможность безопасного использования продукции животного происхождения, полученной от привитых животных.

4. Документация по эффективности

4.1. Введение.

Представляется описание цели изучения эффективности, показаний к применению ветеринарного лекарственного препарата.

4.2. Требования к изучению вакцин.

4.2.1. Изучение антигенной активности

Представляются отчеты с приложением первичных материалов по изучению антигенной активности ветеринарного лекарственного препарата.

4.2.2. Изучение иммуногенной активности.

Представляются отчеты с приложением первичных материалов по изучению иммуногенной активности ветеринарного лекарственного препарата.

4.2.3. Оценка иммунизирующей дозы и способа введения вакцины.

Представляются отчеты с приложением первичных материалов, обосновывающие выбор иммунизирующей дозы и метода аппликации вакцины.

4.2.4. Изучение интерференции.

В случае, если вакцина содержит два или более антигенных компонента, необходимо представить отчеты с приложением первичных материалов, подтверждающих, что между отдельными компонентами отсутствует интерференция, то есть подавление иммунологической активности одним антигеном другого.

4.2.5. Изучение эффективности.

Представляются отчеты о результатах комиссионных испытаний вакцины (в случаях, если не могут быть выполнены полноценные лабораторные исследования оценки эффективности вакцины) с приложением официальных актов.

Эффективность должна быть продемонстрирована с использованием статистически значимых исследований на целевых видах животных, возраст которых меньше, чем у особей, которым рекомендована вакцина. Эффективность вакцины должна быть подтверждена для каждого режима вакцинации, прописанного в инструкции по применению ветеринарного лекарственного препарата, включая исследования с момента вакцинации до окончания декларированного срока защитного действия вакцины. При оценке эффективности должна использоваться серия вакцины с минимальным количеством антигена, предусмотренного нормативной документацией. Исследования должны проводиться на фоне контроля, по возможности, с участием серонегативных животных.

4.3. Требования к изучению сывороток и иммуноглобулинов.

4.3.1. Изучение специфической активности

Представляются отчеты с приложением первичных материалов по изучению лечебной и профилактической активности сывороток и иммуноглобулинов путем определения противои инфекционного действия в серологических реакциях и при оценке эффективности в условиях хозяйств и ветеринарных клиник.

4.3.2. Изучение продолжительности иммунитета.

Представляются отчеты с приложением первичных материалов по изучению продолжительности пассивного иммунитета после применения сыворотки или иммуноглобулина.

4.4. Требования к изучению бактериофагов.

4.4.1. Изучение литической активности бактериофагов.

Представляются отчеты с приложением первичных материалов по изучению способности фагов лизировать гомологичные бактерии.

4.4.2. Изучение эффективности.

Представляются отчеты с приложением первичных материалов по оценке лечебной и профилактической эффективности фагов.

4.5. Требования к изучению пробиотиков.

4.5.1. Изучение специфических свойств штаммов микроорганизмов.

Представляются отчеты с приложением первичных материалов по ферментной и кислотообразующей активности, продукции перекиси, продукции бактериоцинов, а также об адгезивных и антогонистических свойствах штаммов.

4.5.2. Изучение безопасности.

Представляются отчеты с приложением первичных материалов по безопасности пробиотика и влиянии его на физиологическое состояние животных.

4.5.3. Изучение влияния пробиотика на микробиотопы организма.

Представляются отчеты с приложением первичных материалов о влиянии пробиотика на микробиотопы различных систем организма.

4.6. Требования к изучению аллергенов.

4.6.1. Изучение специфичности.

Представляются отчеты с приложением первичных материалов по изучению специфичности аллергена

4.6.2. Изучение активности.

Представляются отчеты с приложением первичных материалов по изучению активности аллергена.

4.7. Требования к изучению диагностических средств (диагностикумов) *in vivo*.

4.7.1. Изучение специфичности.

Представляются отчеты с приложением первичных материалов по оценке специфичности диагностикума.

4.7.2. Изучение активности.

Представляются отчеты с приложением первичных материалов по оценке активности диагностикума.

4.7.3. Изучение воспроизводимости и сходимости результатов реакций.

Представляются отчеты с приложением первичных материалов по изучению постоянства результатов анализа, получаемых при исследовании одного материала с использованием как минимум трех серий диагностикума в нескольких лабораториях.
