

ДОКУМЕНТАЦІЯ ПРИ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕННЯХ ВЕТЕРИНАРНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

М. І. Жила, І. Я. Коцюмбас, Ю. М. Косенко, М. І. Іванів

Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних
препаратів та кормових добавок

У статті наведено перелік основних документів, які оформляються при клінічних випробуваннях ветеринарних препаратів, кормових добавок, що є необхідним для доказу дотримання дослідником, спонсором і монітором правил належної клінічної практики (GCP) та чинних регуляторних вимог і можуть бути об'єктом аудиту з боку спонсора та інспекції з боку уповноважених органів для підтвердження правомірності проведення клінічного дослідження, об'єктивності отриманих даних. Запропоновано перелік розділів, пунктів та підпунктів для формування протоколу і звіту про клінічне дослідження, індивідуальної реєстраційної форми та брошури дослідника. Подана класифікація документації, вимоги до її оформлення та зберігання.

Наявний на ринку України асортимент ветеринарних препаратів, кормів та кормових добавок постійно поповнюється новими зразками вітчизняного та іноземного виробництва. Сучасний ріст фармацевтичної індустрії зумовив серйозні вимоги щодо контролю якості, безпеки та ефективності нових ветеринарних лікарських засобів. Одним з етапів реєстрації є проведення клінічних випробувань препарату чи кормової добавки на цільових тваринах для виявлення терапевтичних, фармакологічних ефектів, побічних реакцій та/або для вивчення усмоктування, розподілу, метаболізму та виведення досліджуваного ветеринарного лікарського засобу з метою підтвердження його безпечності та/або ефективності [1–3, 5, 6].

Документація клінічного дослідження — це документи, які дозволяють оцінити проведення дослідження та якість отриманих даних. Ці документи необхідні для доказу дотримання дослідником, спонсором і монітором правил належної клінічної практики (GCP) та чинних регуляторних вимог. У подальшому вони є об'єктом незалежного аудиту з боку спонсора та інспекції з боку регуляторних уповноважених органів для підтвердження правомірності проведення клінічного дослідження і повноти зібраних даних. Правильне оформлення документації сприяє успішному завершенню клінічних досліджень та передреєстраційній експертизі матеріалів уповноваженим органом [4, 7–13].

Документація досліджень повинна зберігатися впродовж часу, визначеного відповідними регуляторними відомствами, бути доступною для моніторингу, інспекції, аудиту чи перевірки щодо гарантування якості [4, 7, 10].

Метою нашої роботи було визначення переліку основних документів при клінічних випробуваннях, порядок їх оформлення, затвердження та зберігання.

Документи клінічного випробування можна поділити на три категорії, залежно від того, на якій стадії дослідження їх необхідно створювати:

- до початку клінічного випробування;
- під час проведення клінічного випробування;
- після завершення чи припинення досліджень.

Допускається об'єднання деяких документів, якщо при цьому окремі документи можуть бути легко ідентифіковані.

До переліку документів, які необхідно оформляти та зберігати, належать:

— протокол клінічних досліджень (оригінал), всі поправки до нього та опис відхилень від протоколу досліджень;

— неопрацьовані результати (первинні документи);

— записи щодо суб'єктів клінічного дослідження (наприклад, дані про тварин: закупівельні записи, інформація щодо виключення, включення і переведення тварин під час дослідження, інформаційне погодження з власником, індивідуальні реєстраційні форми, склад та оцінка поживності кормів, кінцеве розпорядження тваринами);

— записи щодо ветеринарного лікарського засобу (ВЛЗ), що досліджуються і використовуються для контролю (оформлення замовлень, отримання, облік, використання, повернення та/або утилізація);

— записи про контакти із спостерігачем і дослідником (наприклад візити, телефонні переговори, електронне і поштове листування), що стосуються розробки, проведення, документації та звітності з клінічних досліджень ВЛЗ;

— записи щодо апаратури та обладнання, опис наукової сторони дослідження, наприклад, діаграми та фотографії, ідентифікація та специфікація обладнання, перевірка приладів та звіт про неї, несправність приладів та звіти про ремонт, метеорологічні записи та спостереження за довкіллям;

— звіт про побічні дії, реакції, явища;

— заключний звіт про проведення клінічного випробування ВЛЗ;

— інші звіти (статистичний, аналітичний, лабораторних досліджень тощо);

— стандартні методики досліджень та довідкові матеріали, які стосуються ключових елементів дослідження.

Протокол клінічного дослідження — це документ, що визначає мету, методологію, статистичні аспекти та організацію і проведення досліджень. Крім того, протокол може містити отримані раніше результати і обґрунтування досліджень, викладення яких допускається і в інших документах, наприклад брошурі дослідника (БД). В цьому випадку у протоколі подаються посилання на ці документи. Термін “протокол клінічного дослідження” включає як сам протокол досліджень, так і всі поправки до протоколу. Інформація, що стосується місця дослідження, може бути наведена на окремих сторінках протоколу або в окремій угоді.

Розробка протоколу клінічного дослідження складається з таких етапів:

— визначення основних концепцій запланованого дослідження і запис інформації у відповідності до структури протоколу;

— розробка документів по інформаційному погодженню;

— рецензування протоколу внутрішніми і зовнішніми експертами;

— завершальне оформлення протоколу з урахуванням рекомендацій експертів.

Перший варіант (проект) протоколу може бути обмежений внесенням основних параметрів дослідження, таких як:

— завдання дослідження;

— експериментальне і контрольне лікування (доза, критерії відбору цільових тварин та їх кількості, дослідницькі центри);

— параметри і критерії оцінки ефективності та безпечності;

— короткий опис статистичного аналізу.

Кінцевий варіант протоколу повинен бути підписаний уповноваженими представниками спонсора та дослідника, також протокол підписує відповідальний виконавець і всі особи, що беруть безпосередню участь у клінічних дослідженнях. Усі доповнення (поправки) до протоколу повинні бути підписані спонсором і дослідником. Підписуючи протокол, дослідник виражає свою згоду працювати відповідно до протоколу, GCP і діючого законодавства. Остаточний варіант протоколу клінічних випробувань повинен бути схвалений Незалежним етичним комітетом/Експертною радою (НЕК/ЕР) і

регуляторними інстанціями. Вносити зміни в даний протокол вже не можна. За потреби певних змін чи доповнень до протоколу окремо в письмовому вигляді роблять поправки. Така поправка до протоколу повинна вміщувати:

- повну назву дослідження, ідентифікаційний номер та дату внесення поправки;
- причину внесення поправки;
- старий і новий текст протоколу;
- зноски, що визначають розділ і номери сторінок старого тексту в протоколі.

Процедура внесення поправок подібна до процедури рецензування й погодження протоколу.

У протоколі клінічного дослідження передбачені наступні розділи:

— загальна інформація (де вказують назву, ідентифікаційний номер та статус протоколу досліджень; назву (прізвище, ім'я по-батькові) дослідника, спонсора, монітора їх адреси; назву та адреси лабораторії/дослідницького центру, що беруть участь у дослідженні);

— мета та завдання дослідження;

— вихідна інформація (інформація про досліджуваний препарат, резюме результатів доклінічних досліджень, а також результатів клінічних досліджень (за наявності), важливих для цього дослідження, опис та обґрунтування шляху введення, дозування, схеми та тривалості застосування препарату, опис суб'єктів дослідження, посилання на літературу та дані, що мають відношення до дослідження та використані для обґрунтування дослідження);

— опис досліджень (схема та вид дослідження, зазначення основних та другорядних показників, які будуть визначати у ході дослідження, передбачувану дату початку проведення та тривалість дослідження, умови утримання, догляду та годівлі тварин відібраних для експерименту, оцінка ефективності);

— доступ до первинних даних (де зазначають, що спонсор (замовник) гарантує отримання дозволу, а дослідник/дослідницький центр дозволяє проводити пов'язані з клінічним дослідженням моніторинг, аудити, перевірки з боку НЕК/ЕР та інспекції з боку регуляторних органів, надаючи при цьому прямий доступ до первинних даних/документів);

— етичні та правові норми (подається опис етичних аспектів, які стосуються клінічного дослідження);

— фінансування та страхування (описують процедуру фінансування клінічних досліджень та страхування суб'єктів клінічного дослідження);

— використання одержаної інформації та право на публікацію одержаних результатів (описують питання щодо оприлюднення (публікацій) результатів клінічного дослідження);

— додатки до протоколу (перелік стандартних методик проведення досліджень, моніторингу, аудиту, обліку результатів, форми звітів тощо, зразок індивідуальної реєстраційної форма, використані джерела літератури тощо).

Слід пам'ятати, що складання протоколу вимагає особливих підходів у процесі клінічної розробки різних препаратів або при розробці одного препарату на різних стадіях вивчення, а також чіткого розуміння мети і завдань запланованого дослідження. Тому, до розробки протоколу клінічного випробування ВЛЗ слід залучати різних спеціалістів (фармакологів, клініцистів, практичних лікарів ветеринарної медицини тощо), також може залучатися контрактна дослідницька організація. Безумовно, ретельно продуманий, добре структурований і повний протокол є передумовою успіху при проведенні клінічних випробувань.

Наведений перелік розділів, пунктів та підпунктів не є вичерпним і не кожен із запропонованих пунктів підходить для всіх протоколів. Тому, складання протоколу клінічного випробування конкретного ВЛЗ чи кормової добавки першочергово узгоджується між спонсором і дослідником, виходячи з мети дослідження і лиш тоді затверджується найбільш оптимальний і узгоджений варіант протоколу.

Індивідуальна реєстраційна форма (ІРФ) – це друкований або електронний документ, спеціально розроблений для реєстрації всієї передбаченої протоколом інформації про цільових тварин у процесі дослідження і передачі даної інформації спонсору. ІРФ дозволяє забезпечити збір усієї необхідної, відповідно до протоколу, інформації щодо клінічного випробування, а також сприяє ефективній обробці даних, проведенню аналізу і підготовці звіту за результатами дослідження.

Структура ІРФ може змінюватися залежно від мети і завдання клінічного дослідження, але в рамках одного дослідження, вона є єдиною для всіх цільових тварин. Зазвичай, ІРФ вміщує таку інформацію:

- ідентифікацію дослідження (код, назва);
- прізвище, ім'я по-батькові дослідника;
- ідентифікаційні дані власників цільових тварин;
- дані, що підтверджують однорідність груп (вік, стать, масть, маса тіла тощо);
- детальний опис схеми дозування досліджуваного препарату;
- критерії включення (виключення) тварин з досліджу;
- випадки побічних явищ, реакцій;
- причини передчасного вибування з досліджень;
- дата і кількість виданого (поверненого) препарату;
- історію хвороби (анамнез);
- дані клінічного огляду;
- основний діагноз і супутні захворювання;
- дані встановлення показників ефективності і безпеки у кожному періоді дослідження (вихідний стан);
- додаткові дослідження в процесі лікування, визначення прикінцевих показників ефективності, лабораторні тести тощо;
- підпис дослідника і дата.

За розробку ІРФ несе відповідальність спонсор клінічного випробування. ІРФ формується строго у відповідності з протоколом клінічних досліджень і повинна бути підготовлена до моменту відбору цільових тварин. Одночасно розробка ІРФ і протоколу необхідна тому, що при розробці ІРФ можуть виникнути проблеми, вирішення яких несе за собою зміни в протоколі.

За умов здійснення складних випробувань досліднику інколи важко запам'ятати кожен деталь протоколу. Для того, щоб уникнути помилок і пропущених даних, у деяких розділах ІРФ розміщується інформація для нагадування досліднику окремих аспектів дослідження, наприклад, спосіб підрахунку використовуваної дози, дати призначення процедур тощо. Вимоги до заповнення ІРФ мають бути викладені в спеціальній інструкції для дослідника. При заповненні ІРФ слід уважно віднестися до внесення дати спостереження. Інколи одна сторінка заповнюється декілька днів. Якщо на сторінці ІРФ існує лише одне поле для дати, тоді вносять або дату, коли розпочато заповнення сторінки, або коли заповнення завершено. Виправлення в ІРФ вносять таким чином, щоб залишився розбірливим попередній запис, поряд з виправленням вноситься правильне значення, дата внесення виправлення і підпис та прізвище, щоб можна було ідентифікувати людину, яка зробила виправлення.

Брошура дослідника (БД) — реферативний виклад доклінічних та клінічних (при наявності) даних про досліджуваній ветеринарний лікарський засіб, які мають значення для його клінічного дослідження. Відповідно до вимог Належної клінічної практики, спонсор, з метою детального інформування дослідника стосовно досліджуваного лікарського засобу, повинен підготувати і подати досліднику БД.

Мета БД — забезпечити дослідника, інформацією, яка сприяє більш глибокому розумінню і дотриманню багатьох ключових моментів протоколу клінічного дослідження.

Перш за все, це стосується таких положень як: доза препарату, частота, періодичність і спосіб його введення, процедури оцінки безпеки досліджуваного препарату. Обсяг, зміст і форма викладу інформації в БД повинні дозволити досліднику сформулювати свою власну думку стосовно доцільності планування дослідження і зробити свою власну оцінку ризику/користі для суб'єктів дослідження.

Якщо досліджуваний ВЛЗ (діюча субстанція) перебуває на ринку і його фармакологічні властивості добре відомі, БД може бути менш докладною. Замість БД можуть бути використані: інструкція для застосування, листівка-вкладка або інформація на маркуванні, за умови, що вони містять актуальну, всебічну та досить докладну інформацію про всі властивості досліджуваного ВЛЗ, яка може бути важливою для дослідника. Якщо ВЛЗ, що перебуває на ринку, досліджують з метою розширення або зміни показів до його застосування — готують актуальну версію БД, її необхідно перевіряти не рідше одного разу на рік, при отриманні нової важливої інформації, можна переглядати частіше. У тих випадках коли БД не укладають, у протокол дослідження вводять розширений інформаційний розділ.

Відповідальність за розробку, доповнення і корекцію БД несе замовник клінічних випробувань. При цьому використовується вся наявна документація з розробки препарату: результати лабораторних наукових досліджень, звіти доклінічного вивчення, документи з планування клінічних випробувань, а також звіти клінічних випробувань (якщо проводилися). Велику увагу надається питанням вивчення джерел літератури. Пошук інформації слід здійснювати не тільки з питань вивчення конкретного препарату, але й щодо всієї фармакологічної групи, до якої він відноситься. Якщо є досвід з вивчення аналогічних препаратів, необхідно зробити аналіз даних, отриманих унаслідок цих досліджень. Слід також приділити увагу іншим препаратам і методам лікування, котрі застосовуються при тих же показах, що й досліджуваний препарат. БД використовується протягом усього періоду клінічного вивчення лікарського препарату, вона коректується відповідно до мети і завдань кожного конкретного клінічного дослідження і доповнюється новими даними.

Звітність при проведенні клінічних випробувань передбачає звіт по безпеці ВЛЗ, звіт про побічні реакції, дії, явища (при їх виявленні) досліджуваного препарату та заключного (кінцевого) звіту. Можливі й інші звіти: статистичний, аналітичний, лабораторних досліджень.

Дослідник повідомляє спонсора про всі серйозні побічні явища, крім тих, які визначені в протоколі чи в іншому документі як такі, що не потребують негайного повідомлення. Після повідомлення відразу надаються докладні письмові звіти. Дослідник повинен дотримуватися також чинних регуляторних вимог щодо складання звітів про непередбачені серйозні побічні реакції на ВЛЗ регуляторному уповноваженому органу і НЕК/ЕР. При наявності падіжу (загибелі) серед тварин дослідної або контрольної груп, дослідник надає спонсору (за вимогою) будь-яку додаткову інформацію (наприклад, протокол патологоанатомічного розтину).

У випадку передчасного припинення чи призупинення дослідження з будь-якої причини дослідник/дослідницький центр негайно повідомляють про це спонсора, власників суб'єктів дослідження, забезпечуючи суб'єктам дослідження відповідне лікування або подальше спостереження, а також повідомляється регуляторний уповноважений орган про передчасне припинення дослідження.

Заключний звіт з клінічних досліджень — це повний та всебічний опис дослідження, складений після його закінчення. Заключний звіт повинен містити: опис матеріалів та методів, представлення та оцінку результатів, статистичний аналіз та розбірливу клінічну, наукову та статистичну експертизу. При складанні звіту дотримуються форми протоколу клінічного дослідження.

Заключний звіт складається незалежно від того чи дослідження було завершено

відповідно до плану, чи передчасно припинене. Підготовку заключного звіту може виконувати замовник (спонсор), дослідник для замовника або спільно спонсор і дослідник. Всі особи, задіяні в підготовці заключного звіту з клінічних досліджень ВЛЗ, вважаються авторами. Автори підписують заключний звіт та ставлять дату. Підписи авторів свідчать про те, що всі дані були зібрані відповідно до протоколу досліджень, стандартних операційних процедур, правил належної клінічної практики та чинних регуляторних вимог і що звіт є точним і повним представленням проведеного клінічного дослідження ВЛЗ та отриманих результатів.

Заключний звіт з досліджень повинен за структурою викладання розділів відповідати протоколу клінічного дослідження та містити таку інформацію:

- назву, ідентифікацію та мету досліджень;
- прізвища, імена, по-батькові всіх осіб, залучених до проведення дослідження, їх кваліфікаційні рівні та обов'язки;
- ідентифікація сторін, які проводили дослідження;
- основні дати досліджень;
- матеріали та методи;
- опис умов утримання та догляду за тваринами;
- опис схеми застосування досліджуваного та контрольного препарату;
- результати дослідження та їх оцінка;
- висновки щодо кожного суб'єкта дослідження або дослідної групи;
- опис процедур для обліку, опрацювання та зберігання неопрацьованих даних та інших документів досліджень;
- опис будь-яких відхилень від протоколу та/або поправок і оцінка їх впливу на результати дослідження;
- опис обставин, що могли вплинути на якість та повноту даних, з визначенням їх часових і просторових меж;
- деталі будь-якої побічної дії, що виникла під час дослідження та прийняті заходи.

До заключного звіту з досліджень та до його додатків може бути долучена додаткова інформація:

- протокол досліджень;
- дати візитів спостерігачів;
- сертифікат аудиту, що містить дати візитів, дані аудиту та дати подачі звітів спонсору (замовнику);
- додаткові звіти (наприклад, аналітичний, статистичний, тощо);
- копії документів досліджень, в яких подано результати досліджень.

Будь-яке доповнення, закреслення або корекцію заключного звіту з клінічних досліджень представляють у формі поправок. Тексти поправок повинні чітко визначати частину заключного звіту, в яку їх потрібно внести та причини змін, а також бути датованими та підписаними авторами. Незначні помилки, наприклад типографічні описки, зауважені після завершення роботи над звітом, можна виправляти в тексті заключного звіту. Автор виправлення пояснює причину виправлення, проставляє свій підпис та дату.

Основний архів клінічного дослідження створюють на початку дослідження у дослідника або в дослідницькому центрі, та в офісі спонсора. Дослідження може бути офіційно завершене лише після того, як монітор перевірить архіви дослідника/дослідницького центру та спонсора і підтвердить наявність всіх необхідних документів у відповідних архівах.

Документація досліджень повинна надійно зберігатись, захищатись від пошкодження, знищення, фальсифікації або навмисної шкоди. Сторона, що зберігає документацію, забезпечує порядок зберігання та можливість легкого пошуку документів. Місце зберігання документації досліджень та її завірених копій повинно визначатись у

кінцевому звіті з досліджень. Всі документи досліджень зберігають не менше ніж 2 роки після офіційного припинення клінічної розробки досліджуваного препарату або упродовж часу, визначеного регуляторним уповноваженим органом до якого можуть бути подані або були подані результати дослідження з метою реєстрації препарату чи кормової добавки.

В И С Н О В К И

1. Оформлена належним чином документація клінічного дослідження препарату чи кормової добавки дає можливість оцінити рівень проведених випробувань, якість отриманих даних та сприяє успішному завершенню клінічних досліджень, а також експертизі матеріалів уповноваженим органом з метою їх реєстрації.

2. Залежно від стадії оформлення документи клінічного випробування поділяються на три категорії: документи які створюються до початку клінічного випробування, під час проведення клінічного випробування та після завершення чи припинення досліджень. Всю документацію досліджень необхідно зберігати протягом часу, визначеного відповідними регуляторними відомствами. Будь-яка документація досліджень, повинна бути доступною для моніторингу, інспекції, аудиту. Дослідження може бути офіційно завершене лише після того, як монітор перевірить архіви дослідника/дослідницького центру та спонсора і підтвердить наявність всіх необхідних документів.

DOCUMENTS AT CLINICAL TRIALS OF VETERINARY PHARMACEUTICAL PRODUCTS

M. I. Zhyla, I. Ya. Kotsyumbas, Yu. M. Kosenko, M. I. Ivaniv

State Scientific-Research Control Institute of Veterinary Medicinal Products and Feed Additives

S U M M A R Y

In the article the list of the basic designed documents is resulted at clinical trials of veterinary pharmaceutical products, feed additions, which are a necessary for proof of observance researcher, sponsor and monitor of rules of the Good Clinical Practice and operating regulatory requirements. These documents can be the object of audit from the side of sponsor and inspection from the side of the authorized organs for confirmation of legitimacy of leadthrough of clinical trials, objectivity of findings. The list of sections is offered, points and subitems for forming of protocol and report on clinical trials, individual registration form and brochure of researcher. Given classification of document, requirements, to its registration and storage.

ДОКУМЕНТАЦИЯ ПРИ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЯХ ВЕТЕРИНАРНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Н. И. Жила, И. Я. Коцюмбас, Ю. М. Косенко, М. И. Иванив

Государственный научно-исследовательский контрольный институт ветеринарных препаратов и кормовых добавок

А Н Н О Т А Ц И Я

В статье приведен перечень основных оформляемых документов при клинических испытаниях ветеринарных препаратов, кормовых добавок, которые являются необходимым для доказательства соблюдения исследователем, спонсором и монитором правил надлежащей клинической практики (GCP) и действующих регуляторных требований. Данные документы могут быть объектом аудита со стороны спонсора и инспекции со стороны уполномоченных органов, для подтверждения правомерности проведения клинического исследования, объективности полученных данных. Предложен перечень разделов, пунктов и подпунктов для формирования протокола и отчета о клиническом исследовании, индивидуальной регистрационной формы и брошюры исследователя. Подана классификация документации, требования, к ее оформлению и хранению.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Архипов И. А., Мусаев М. Б., Абрамов В. Е.* Стандартизация методов испытаний и оценка эффективности антгельминтиков // *Ветеринария*. — 2004. — № 5. — С. 31–35.
2. *Жила М. І.* Лабораторні дослідження при клінічному випробуванні ветеринарних лікарських засобів // *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького*. — Львів. — 2011. — Том 13, № 4 (50) Ч. 1. — С. 128–134.
3. Закон України „Про ветеринарну медицину”, 2006.
4. *Клинические испытания лекарств / В. И. Мальцев, Т. К. Ефимцева, В. Н. Белоусов и др.; под ред. В. И. Мальцева*. — К.: Морион, 2002. — 352 с.
5. *Коцюмбас І. Я.* Система токсикологічного контролю засобів захисту тварин та кормових добавок (розробка, апробація та впровадження): атореферат дисс. ... д. вет. наук, Харків, 2001. — 40 с.
6. *Коцюмбас І. Я., Малик О. Г., Жила М. І.* До питання проведення клінічних досліджень ветеринарних лікарських засобів // *Біологія тварин (науково-теоретичний журнал)*. — Львів. — 2012 — Том 14, № 1–2. — С. 34–41.
7. *Руководство по клиническим испытаниям лекарственных веществ / под ред. О. В. Стефанова, В. И. Мальцева, Т. К. Ефимцевой*. — К.: Авицена, 2001. — 426 с.
8. CVMP/816/00 Statistical principles for veterinary clinical trials Dec. 2001.
9. CVMP/VICH/393388/06 Target Animal Safety: Pharmaceuticals Sep. 2008.
10. Directive 81/852/EEC and EU guideline “Good clinical practice clinical trials on veterinary medicinal products in the European Union”.
11. Evaluation of the safety of veterinary medicinal products for target animals 7AE2a Volume 7 Sep. 1994.
12. VICH GL43 Guidance for Industry Target Animal Safety for Veterinary Pharmaceutical Products.
13. VICH Topic GL9 (GCP) Guideline on Good Clinical Practices. In VICH Topic GL9 (GCP) Guideline on Good Clinical Practices. International Cooperation on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Veterinary Products.