

Tento dokument je třeba brát jako dokumentační nástroj a instituce nenesou jakoukoli odpovědnost za jeho obsah

► **B** **SMĚRNICE EVROPSKÉHO PARLAMENTU A RADY 2001/82/ES**
 ze dne 6. listopadu 2001
 o kodexu Společenství týkajícím se veterinárních léčivých přípravků
 (Úř. věst. L 311, 28.11.2001, s. 1)

Ve znění:

		Úřední věstník		
		Č.	Strana	Datum
► <u>M1</u>	Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2004/28/ES ze dne 31. března 2004	L 136	58	30.4.2004
► <u>M2</u>	Směrnice Komise 2009/9/ES ze dne 10. února 2009	L 44	10	14.2.2009
► <u>M3</u>	Nářízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 470/2009 ze dne 6. května 2009	L 152	11	16.6.2009
► <u>M4</u>	Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2009/53/ES ze dne 18. června 2009	L 168	33	30.6.2009
► <u>M5</u>	Nářízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 596/2009 ze dne 18. června 2009	L 188	14	18.7.2009



**SMĚRNICE EVROPSKÉHO PARLAMENTU A RADY
2001/82/ES**

ze dne 6. listopadu 2001

o kodexu Společenství týkajícím se veterinárních léčivých přípravků

EVROPSKÝ PARLAMENT A RADA EVROPSKÉ UNIE,

s ohledem na Smlouvu o založení Evropského společenství, a zejména na článek 95 této smlouvy,

s ohledem na návrh Komise,

s ohledem na stanovisko Hospodářského a sociálního výboru ⁽¹⁾,

v souladu s postupem stanoveným v článku 251 Smlouvy ⁽²⁾,

vzhledem k těmto důvodům:

- (1) Směrnice Rady 81/851/EHS ze dne 28. září 1981 o sblížení právních předpisů týkajících se veterinárních léčivých přípravků ⁽³⁾, směrnice Rady 81/852/EHS ze dne 28. září 1981 o sblížení právních předpisů členských států týkajících se analytických, farmakologicko-toxikologických a klinických kritérií a protokolů s ohledem na zkoušení veterinárních léčivých přípravků ⁽⁴⁾, směrnice Rady 90/677/EHS ze dne 13. prosince 1990, kterou se rozšiřuje oblast působnosti směrnice 81/851/EHS o sblížení právních předpisů členských států týkajících se veterinárních léčivých přípravků a kterou se stanoví doplňující ustanovení pro imunologické veterinární léčivé přípravky ⁽⁵⁾ a směrnice Rady 92/74/EHS ze dne 22. září 1992, kterou se rozšiřuje oblast působnosti směrnice 81/851/EHS o sblížení právních a správních předpisů týkajících se veterinárních léčivých přípravků a kterou se stanoví doplňující ustanovení pro homeopatické veterinární léčivé přípravky ⁽⁶⁾, byly často a podstatným způsobem měněny; v zájmu srozumitelnosti a přehlednosti by proto uvedené směrnice měly být kodifikovány jejich sloučením do jediného textu.
- (2) Hlavním cílem jakýchkoliv pravidel pro výrobu a distribuci veterinárních léčivých přípravků musí být ochrana veřejného zdraví.
- (3) Tohoto cíle však musí být dosaženo prostředky, které nebudou bránit rozvoji farmaceutického průmyslu nebo obchodu s léčivými přípravky ve Společenství.
- (4) Pokud v členských státech již platí určitá ustanovení právních a správních předpisů týkající se veterinárních léčivých přípravků, liší se v hlavních zásadách. To brání obchodování s léčivými přípravky ve Společenství, a tím přímo ovlivňuje fungování vnitřního trhu.
- (5) Takové překážky musí být proto odstraněny; za tímto účelem je nezbytné sblížovat dané předpisy.
- (6) S ohledem na veřejné zdraví a volný pohyb veterinárních léčivých přípravků je nezbytné, aby příslušné orgány měly k dispozici veškeré přínosné informace o registrovaných veterinárních léčivých přípravcích ve formě schválených souhrnů údajů o přípravcích.

⁽¹⁾ Úř. věst. C 75, 15.3.2000, s. 11.

⁽²⁾ Stanovisko Evropského parlamentu ze dne 3. července 2001 (dosud nezveřejněno v Úředním věstníku) a rozhodnutí Rady ze dne 27. září 2001.

⁽³⁾ Úř. věst. L 317, 6.11.1981, s. 1. Směrnice naposledy pozměněná směrnicí Komise 2000/37/ES (Úř. věst. L 139, 10.6.2000, s. 25).

⁽⁴⁾ Úř. věst. L 317, 6.11.1981, s. 16. Směrnice naposledy pozměněná směrnicí Komise 1999/104/ES (Úř. věst. L 3, 6.1.2000, s. 18).

⁽⁵⁾ Úř. věst. L 373, 31.12.1990, s. 26.

⁽⁶⁾ Úř. věst. L 297, 13.10.1992, s. 12.

▼B

- (7) S výjimkou léčivých přípravků, jejichž registrace probíhá centralizovaným postupem Společenství zavedeným nařízením Rady (EHS) č. 2309/93 ze dne 22. července 1993, kterým se stanoví postupy Společenství pro registraci a dozor nad humánními a veterinárními léčivými přípravky a zřizuje se Evropská agentura pro hodnocení léčivých přípravků⁽¹⁾, by měla být registrace udělená příslušným orgánem v jednom členském státě uznávána příslušnými orgány jiných členských států, pokud nejsou závažné důvody se domnívat, že registrace daného veterinárního léčivého přípravku může představovat riziko pro zdraví lidí nebo zvířat nebo pro životní prostředí. V případě neshody mezi členskými státy o jakosti, bezpečnosti nebo účinnosti léčivého přípravku by mělo být provedeno vědecké hodnocení záležitosti na úrovni Společenství, které povede k jednotnému rozhodnutí o sporném bodu, závaznému pro dotčené členské státy. Toto rozhodnutí by mělo být přijato rychlým postupem zajišťujícím úzkou spolupráci Komise a členských států.
- (8) Za tímto účelem by měl být zřízen Výbor pro veterinární léčivé přípravky připojený k Evropské agentuře pro hodnocení léčivých přípravků zřízené výše uvedeným nařízením Rady (EHS) č. 2309/93.
- (9) Tato směrnice představuje pouze jeden stupeň k dosažení cíle, kterým je volný pohyb veterinárních léčivých přípravků. Avšak na základě zkušeností získaných zejména ve výše uvedeném Výboru pro veterinární léčivé přípravky se mohou ukázat jako nutná další opatření k odstranění zbývajících překážek volného pohybu.
- (10) Medikovaná krmiva nespádají do působnosti této směrnice. Za účelem ochrany veřejného zdraví a z ekonomických důvodů je však nezbytné zakázat používání neregistrovaných léčivých přípravků při výrobě medikovaných krmiv.
- (11) Koncepty neškodnosti a léčebného účinku mohou být posouzeny pouze v jejich vzájemném vztahu a mají pouze relativní význam, který závisí na pokroku vědeckých znalostí a na použití, ke kterému je léčivý přípravek určen. Údaje a dokumenty, které žádost o registraci provázejí, musí prokázat, že možná rizika jsou převážena přínosy ohledně účinku. Pokud se to neprokáže, musí být žádost zamítnuta.
- (12) Registrace musí být zamítnuta, pokud léčivý přípravek nemá léčebný účinek nebo pokud nejsou k dispozici dostatečné důkazy o tomto účinku. Koncept léčebného účinku musí být chápán jako účinek, který uvádějí výrobci.
- (13) Taková registrace musí být dále zamítnuta, pokud navrhovaná ochranná lhůta není dostatečně dlouhá, aby odstranila zdravotní rizika spojená s rezidui.
- (14) Před udělením registrace imunologickému veterinárnímu léčivému přípravku musí výrobce prokázat jeho schopnost dosahovat shody mezi jednotlivými šaržemi.
- (15) Příslušné orgány by měly mít rovněž právo zakázat používání imunologického veterinárního léčivého přípravku, pokud by imunitní odpověď ošetřených zvířat nebyla v souladu s vnitrostátním programem nebo programem Společenství pro diagnostiku, likvidaci nebo tlumení nákazy zvířat.
- (16) Především je nutné uživatelům homeopatických léčivých přípravků poskytnout zcela jasné označení jejich homeopatického charakteru a dostatečné záruky jejich jakosti a bezpečnosti.

⁽¹⁾ Úř. věst. L 214, 24.8.1993, s. 1. Nařízení ve znění nařízení Komise (ES) č. 649/98 (Úř. věst. L 88, 24.3.1998, s. 7).

▼B

- (17) Pravidla týkající se výroby, kontroly a inspekce homeopatických veterinárních léčivých přípravků musí být harmonizována, aby se v celém Společenství zajistil oběh bezpečných a jakostních léčivých přípravků.
- (18) S ohledem na zvláštní vlastnosti těchto homeopatických veterinárních léčivých přípravků, jako je velmi nízký obsah účinných složek, které obsahují, a obtížnost použití konvenčních statistických metod u těchto přípravků při klinickém hodnocení, je žádoucí stanovit zvláštní, zjednodušený registrační postup pro ty tradiční homeopatické léčivé přípravky, které jsou uváděny na trh bez léčebných indikací v lékové formě a dávkování, které pro zvíře nepředstavují riziko.
- (19) Na homeopatické veterinární léčivé přípravky uváděné na trh s léčebnými indikacemi nebo ve formě, která může představovat riziko, jež však musí být vyváženo předpokládaným léčebným účinkem, se musí vztahovat obvyklá pravidla pro registraci veterinárních léčivých přípravků. Členské státy by měly mít možnost používat zvláštní pravidla pro hodnocení výsledků zkoušek a studií určených ke zjištění bezpečnosti a účinnosti těchto léčivých přípravků pro zvířata chovaná v zájmových chovech a pro exotické druhy zvířat za předpokladu, že je oznámí Komisi.
- (20) V zájmu lepší ochrany zdraví lidí a zvířat a odstranění zbytečného duplicitního úsilí při posuzování žádosti o registraci by měly členské státy systematicky připravovat zprávy o hodnocení každého veterinárního léčivého přípravku, který zaregistrují, a na žádost si je vyměňovat. Dále by měl členský stát mít možnost pozastavit posuzování žádosti o registraci, která je současně aktivně projednávána v jiném členském státě, s cílem uznat rozhodnutí druhého členského státu.
- (21) Za účelem usnadnění pohybu veterinárních léčivých přípravků a zamezení opakování kontrol provedených v jednom členském státě jiným členským státem by měly být stanoveny minimální požadavky na výrobu a dovoz ze třetích zemí a na udělování příslušných povolení.
- (22) Jakost veterinárních léčivých přípravků vyrobených ve Společenství by měla být zajištěna vyžadováním souladu se zásadami správné výrobní praxe pro léčivé přípravky, bez ohledu na konečné místo určení léčivých přípravků.
- (23) Rovněž by měla být přijata opatření zajišťující, aby distributoři veterinárních léčivých přípravků byli členskými státy povoleni a aby uchovávali dostatečné záznamy.
- (24) Standardy a protokoly pro provádění zkoušek a hodnocení veterinárních léčivých přípravků jsou účinnými prostředky kontroly těchto přípravků, a tím i ochrany veřejného zdraví a mohou usnadnit pohyb těchto přípravků stanovením jednotných pravidel pro zkoušky a sestavení registrační dokumentace, čímž umožňují příslušným orgánům, aby dospěly ke svým rozhodnutím na základě jednotných zkoušek a s poukazem na jednotná kritéria, a napomáhají tak odstraňovat rozdíly v hodnocení.
- (25) Je vhodné přesněji vymezit případy, ve kterých nemusí být k získání registrace veterinárního léčivého přípravku, který je v zásadě podobný inovačnímu přípravku, předkládány výsledky farmakologických a toxikologických zkoušek nebo klinických hodnocení, přičemž je třeba zajistit, aby inovační podniky nebyly znevýhodněny. Je však veřejným zájmem neopakovat zkoušky prováděné na zvířatech, pokud to není naléhavě potřebné.
- (26) Po vytvoření vnitřního trhu může být upuštěno od zvláštních kontrol zaručujících jakost veterinárních léčivých přípravků dovožených ze třetích zemí pouze v případě, že byla Společenstvím učiněna taková opatření, kterými je zajištěno, že se ve vyvážející zemi provádějí nezbytné kontroly.

▼ B

- (27) K zajištění stálé bezpečnosti používaných veterinárních léčivých přípravků je nezbytné zajistit, aby byly farmakovigilanční systémy Společenství průběžně přizpůsobovány vědeckému a technickému pokroku.
- (28) Z důvodu ochrany veřejného zdraví by měly být shromažďovány a vyhodnocovány údaje o nežádoucích účincích u osob, které souvisejí s použitím veterinárních léčiv.
- (29) Farmakovigilanční systémy by měly zohledňovat dostupné údaje o nedostatečné účinnosti.
- (30) Shromažďování informací o nežádoucích účincích v důsledku nesprávného použití, prověřování platnosti ochranné lhůty a o možných problémech pro životní prostředí může navíc přispět ke zlepšení pravidelného dohledu nad správným používáním veterinárních léčivých přípravků.
- (31) Je nezbytné zohlednit změny vyplývající z mezinárodní harmonizace definic, terminologie a technologického rozvoje v oblasti farmakovigilance.
- (32) Zvýšené využívání elektronických sdělovacích prostředků pro informace o nežádoucích účincích veterinárních léčivých přípravků uváděných na trh ve Společenství by mělo umožnit zřízení jediného místa pro hlášení nežádoucích účinků a současně zajistit, aby tyto informace byly k dispozici příslušným orgánům ve všech členských státech.
- (33) Je zájmem Společenství zajistit, aby veterinární farmakovigilanční systémy centralizovaně registrovaných přípravků a přípravků registrovaných jinými postupy byly konzistentní.
- (34) Držitelé rozhodnutí o registraci by navíc měli být odpovědní za průběžnou, aktivně zajišťovanou farmakovigilanci veterinárních léčivých přípravků, které uvádí na trh.
- (35) Opatření nezbytná pro provedení této směrnice musí být přijata v souladu s rozhodnutím Rady 1999/468/ES ze dne 28. června 1999 o postupech pro výkon prováděcích pravomocí svěřených Komisi ⁽¹⁾.
- (36) Za účelem zlepšení ochrany veřejného zdraví je nezbytné stanovit, že potraviny pro lidskou spotřebu nesmí být získávány ze zvířat, která byla zařazena do klinického hodnocení veterinárních léčivých přípravků, ledaže byl pro rezidua daného veterinárního léčivého přípravku stanoven maximální limit reziduí podle nařízení Rady (EHS) č. 2377/90 ze dne 26. června 1990, kterým se stanoví postup pro stanovení maximálních limitů reziduí veterinárních léčivých přípravků v potravinách živočišného původu ⁽²⁾.
- (37) Komise by měla být zmocněna přijímat nezbytné změny, které jsou nezbytné k přizpůsobení přílohy I vědeckému a technickému pokroku.
- (38) Touto směrnicí by neměly být dotčeny povinnosti členských států týkající se lhůt pro provedení směrnic uvedených v části B přílohy II,

⁽¹⁾ Úř. věst. L 184, 17.7.1999, s. 23.

⁽²⁾ Úř. věst. L 224, 18.8.1990, s. 1. Nařízení naposledy pozměněné nařízením Komise (ES) č. 1274/2001 (Úř. věst. L 175, 28.6.2001, s. 14).

▼ B

PŘIJALY TUTO SMĚRNICI:

HLAVA I

DEFINICE

Článek 1

Pro účely této směrnice se rozumí:

▼ M12. *Veterinárním léčivým přípravkem:*

- a) jakákoliv látka nebo kombinace látek představená s tím, že má léčebné nebo preventivní vlastnosti v případě onemocnění zvířat; nebo
- b) jakákoliv látka nebo kombinace látek, kterou lze použít u zvířat nebo podat zvířatům buď k obnově, úpravě nebo ovlivnění fyziologických funkcí prostřednictvím farmakologického, imunologického nebo metabolického účinku, nebo za účelem stanovení lékařské diagnózy.

▼ B4. *Látkou:*

Jakákoliv látka bez ohledu na její původ, který může být

— lidský, např.

lidská krev a přípravky z lidské krve,

— zvířecí, např.

mikroorganismy, celí živočichové, části orgánů, živočišné sekrety, toxiny, extrakty, přípravky z krve,

— rostlinný, např.

mikroorganismy, rostliny, části rostlin, rostlinné sekrety, extrakty,

— chemický, např.

prvky, přírodní chemické látky a chemické sloučeniny získané chemickou přeměnou nebo syntézou.

5. *Premixem pro medikovaná krmiva:*

Jakýkoli veterinární léčivý přípravek zhotovený předem za účelem následné výroby medikovaných krmiv.

6. *Medikovanými krmivy:*

Jakákoliv směs veterinárního léčivého přípravku nebo veterinárních léčivých přípravků a krmiva nebo krmiv, které jsou zhotoveny za účelem uvedení na trh a určeny ke zkrmení zvířat bez dalších úprav, z důvodu jejich léčebných nebo preventivních vlastností nebo dalších vlastností léčivého přípravku podle bodu 2.

7. *Veterinárním imunologickým léčivým přípravkem:*

Veterinární léčivý přípravek podávaný zvířatům za účelem navození aktivní nebo pasivní imunity nebo za účelem diagnostikování stavu imunity.

▼ M18. *Homeopatickým veterinárním léčivým přípravkem:*

Jakýkoli veterinární léčivý přípravek zhotovený z látek nazývaných základní homeopatické látky podle homeopatického výrobního postupu popsaného Evropským lékopisem, nebo není-li v něm uveden, lékopisy

▼ M1

úředně používanými v současné době v členských státech. Homeopatický veterinární léčivý přípravek může obsahovat více složek.

9. *Ochrannou lhůtou:*

Období, které musí s ohledem na ochranu veřejného zdraví uplynout mezi posledním podáním veterinárního léčivého přípravku zvířatům za běžných podmínek použití a v souladu s touto směrnicí a získáním potravin od těchto zvířat a které zajišťuje, že tyto potraviny neobsahují rezidua v množstvích přesahujících maximální limity reziduí pro účinné látky stanovené podle nařízení (EHS) č. 2377/90.

10. *Nežádoucím účinkem:*

Odezva na veterinární léčivý přípravek, která je nepříznivá a nezamýšlená a která se dostaví po dávkách běžně užívaných u zvířat k profylaxi, stanovení diagnózy nebo léčbě onemocnění nebo k obnově, úpravě či ovlivnění fyziologické funkce.

▼ B11. *Nežádoucím účinkem u člověka:*

Odezva, která je nepříznivá a nezamýšlená a která se objeví u člověka po jeho vystavení veterinárnímu léčivu.

12. *Závažným nežádoucím účinkem:*

Nežádoucí účinek, který má za následek smrt, ohrožuje život, vede k významnému poškození zdraví či invaliditě, jde o vrozenou anomálii či vrozenou vadu u potomků, nebo který má za následek trvalé nebo prodloužené příznaky u léčených zvířat.

13. *Neočekávaným nežádoucím účinkem:*

Nežádoucí účinek, jehož povaha, závažnost nebo důsledek nejsou v souladu se souhrnem údajů o přípravku.

14. *Pravidelně aktualizovanými zprávami o bezpečnosti:*

Pravidelné zprávy obsahující záznamy podle článku 75.

15. *Poregistrační studií bezpečnosti:*

Farmakoepidemiologická studie nebo klinické hodnocení prováděné v souladu s rozhodnutím o registraci a za účelem stanovení nebo vyšetření bezpečnostního rizika ve vztahu k registrovanému veterinárnímu léčivému přípravku.

16. *Používáním mimo rozsah rozhodnutí o registraci:*

Používání veterinárního léčivého přípravku, které není v souladu se souhrnem údajů o přípravku, včetně nesprávného použití nebo závažného zneužití přípravku.

17. *Distribucí veterinárních léčivých přípravků:*

Veškeré činnosti zahrnující nákup, prodej, dovoz, vývoz nebo jakoukoliv další obchodní transakci s veterinárními léčivými přípravky, bez ohledu na skutečnost, zda jde o činnosti prováděné za účelem zisku či nikoliv, s výjimkou

- dodávek veterinárních léčivých přípravků samotným výrobcem,
- maloobchodních dodávek veterinárních léčivých přípravků osobami, které jsou oprávněny provádět tyto dodávky v souladu s článkem 66.

▼ M117a. *Zástupcem držitele rozhodnutí o registraci:*

Osoba obecně označovaná jako místní zástupce, určená držitelem rozhodnutí o registraci, aby jej zastupovala v dotyčném členském státě.

▼ M118. *Agenturou:*

Evropská agentura pro léčivé přípravky, zřízená nařízením (ES) č. 726/2004 ⁽¹⁾

19. *Riziky spojenými s použitím přípravku:*

- jakékoliv riziko pro zdraví zvířat nebo lidské zdraví související s jakostí, bezpečností a účinností veterinárních léčivých přípravků,
- jakékoliv riziko nežádoucích vlivů na životní prostředí.

20. *Poměrem rizika a prospěšnosti:*

Hodnocení kladných léčebných účinků veterinárního léčivého přípravku ve vztahu k rizikům definovaným výše.

21. *Veterinárním předpisem:*

Jakýkoliv předpis na veterinární léčivý přípravek vydaný odborně způsobilou osobou, která je k tomu kvalifikovaná v souladu s platnými vnitrostátními právními předpisy.

22. *Názvem veterinárního léčivého přípravku:*

Název, kterým může být buď vymyšleným názvem nezaměnitelným s běžným názvem, nebo běžným či vědeckým názvem doprovázeným obchodní značkou nebo jménem držitele rozhodnutí o registraci.

23. *Běžným názvem:*

Mezinárodní nechráněný název doporučený Světovou zdravotnickou organizací nebo, v případě že neexistuje, obvyklý běžný název.

24. *Silou:*

Obsah účinných látek vyjádřený kvantitativně vzhledem k jednotce dávky, objemu nebo hmotnosti podle lékové formy.

25. *Vnitřním obalem:*

Kontejner či jiná forma obalu, který je v bezprostředním styku s léčivým přípravkem.

26. *Vnější obalem:*

Obal, do kterého se vkládá vnitřní obal.

27. *Označením na obalu:*

Informace uvedené na vnitřním nebo vnějším obalu.

28. *Příbalovou informací:*

Přiložená písemná informace pro uživatele, která je přiložena k léčivému přípravku.

▼ B

HLAVA II

OBLAST PŮSOBNOSTI

▼ M1

Článek 2

1. Tato směrnice se vztahuje na veterinární léčivé přípravky, včetně premixů pro medikovaná krmiva, určené k uvedení na trh v členských státech, které jsou buď zhotoveny průmyslově, nebo vyrobeny metodou zahrnující průmyslový proces.

2. V případě pochybnosti, jestliže může výrobek s přihlédnutím ke všem svým vlastnostem odpovídat současně definici „veterinárního léci-

⁽¹⁾ Úř. věst. L 136, 30.4.2004, s. 1.

▼ M1

vého přípravku“ i definici výrobku podléhajícího jiným právním předpisům Společenství, se použije tato směrnice.

3. Bez ohledu na odstavec 1 se tato směrnice dále použije v rozsahu stanoveném v člancích 50, 50a, 51 a 80 na účinné látky použité jako výchozí suroviny a dále v rozsahu stanoveném v článku 68 pro některé látky, které mohou být použity jako veterinární léčivé přípravky, které mají anabolické, protiinfekční, protiparazitární, protizánětlivé, hormonální nebo psychotropní vlastnosti.

Článek 3

1. Tato směrnice se nevztahuje na

- a) medikovaná krmiva, jak jsou vymezena ve směrnici Rady 90/167/EHS ze dne 26. března 1990, kterou se stanoví podmínky pro přípravu, uvádění na trh a používání medikovaných krmiv ve Společenství ⁽¹⁾,
- b) inaktivované imunologické veterinární léčivé přípravky, které jsou vyrobeny z patogenů a antigenů získaných ze zvířete nebo zvířat v jednom hospodářství a které se používají pro léčbu tohoto zvířete nebo zvířat v tomto hospodářství ve stejné lokalitě,
- c) veterinární léčivé přípravky založené na radioaktivních izotopech,
- d) doplňkové látky upravené směrnicí Rady 70/524/EHS ze dne 23. listopadu 1970 o doplňkových látkách v krmivech ⁽²⁾, pokud jsou začleňovány do krmiv pro zvířata a doplňkových krmiv pro zvířata v souladu s uvedenou směrnicí, a
- e) aniž je dotčen článek 95, léčivé přípravky pro veterinární použití určené pro zkoušení v rámci výzkumu a vývoje.

Medikovaná krmiva uvedená v písmenu a) však smějí být připravena pouze z premixů, které byly registrovány podle této směrnice.

2. S výjimkou ustanovení pro držení, předepisování, výdej a podávání veterinárních léčivých přípravků se tato směrnice nevztahuje na

- a) léčivé přípravky připravené v lékárně podle veterinárního předpisu pro jednotlivé zvíře nebo malou skupinu zvířat, běžně známé jako individuálně připravený léčivý přípravek, a
- b) léčivé přípravky připravené v lékárně v souladu s lékopisnými předpisy, které jsou určené k přímému výdeji konečnému uživateli, běžně známé jako hromadně připravený léčivý přípravek.

▼ B*Článek 4*

1. Členské státy mohou stanovit, že se tato směrnice nepoužije na veterinární imunologické léčivé přípravky, které nejsou inaktivované a které jsou vyrobeny z patogenů a antigenů získaných ze zvířete nebo zvířat v jednom hospodářství a které jsou použity pro léčbu tohoto zvířete nebo zvířat v tomto hospodářství a ve stejné lokalitě.

▼ M1

2. V případě veterinárních léčivých přípravků určených výlučně pro akvarijní ryby, okrasné ptáky, poštovní holuby, terarijní zvířata, malé hlodavce a fretky a králíky chované výlučně v zájmových chovech mohou členské státy na svých územích dovolit výjimky z článků 5 až 8, pokud tyto přípravky neobsahují látky, jejichž použití vyžaduje veterinární dohled, a pokud jsou přijata veškerá možná opatření k zamezení nepovoleného použití přípravků pro jiná zvířata.

⁽¹⁾ Úř. věst. L 92, 7.4.1990, s. 42.

⁽²⁾ Úř. věst. L 270, 14.12.1970, s. 1. Směrnice naposledy pozměněná nařízením (ES) č. 1756/2002 (Úř. věst. L 265, 3.10.2002, s. 1).

▼B

HLAVA III
UVÁDĚNÍ NA TRH

KAPITOLA 1

Registrace

▼M1

Článek 5

1. Žádný veterinární léčivý přípravek nesmí být uveden na trh v členském státě, aniž by příslušné orgány daného členského státu vydaly rozhodnutí o registraci v souladu s touto směrnicí nebo aniž by byla udělena registrace v souladu s nařízením (ES) č. 726/2004.

Byla-li veterinárnímu léčivému přípravku udělena první registrace podle prvního pododstavce, musí být pro jakékoliv další druhy zvířat, síly, lékové formy, cesty podání a prodejní balení a pro jakékoliv změny a rozšíření udělena registrace v souladu s prvním pododstavcem nebo musí být zahrnuta do první registrace. Všechny tyto registrace se, zejména pro účely použití čl. 13 odst. 1, považují za součásti téže souhrnné registrace.

2. Držitel rozhodnutí o registraci odpovídá za uvádění léčivého přípravku na trh. Určení zástupce nezprošťuje držitele rozhodnutí o registraci jeho právní odpovědnosti.

Článek 6

1. Veterinární léčivý přípravek smí být zaregistrován pro účely podání jednomu nebo více druhům zvířat určených k produkci potravin pouze v případě, že farmakologicky účinné látky, které obsahuje, jsou uvedeny v přílohách I, II nebo III nařízení (EHS) č. 2377/90.

2. Jestliže to odůvodní změna v přílohách k nařízení (EHS) č. 2377/90, přijme držitel rozhodnutí o registraci nebo popřípadě příslušné orgány veškerá nezbytná opatření, kterými změní nebo zruší registraci do 60 dnů ode dne, kdy byla změna v přílohách k tomuto nařízení zveřejněna v *Úředním věstníku Evropské unie*.

3. Odchylně od odstavce 1 smí být veterinární léčivý přípravek obsahující farmakologicky účinné látky nezařazené do příloh I, II nebo III nařízení (EHS) č. 2377/90 registrován pro zvířata z čeledi koňovitých, o kterých bylo v souladu s rozhodnutím Komise 93/623/EHS ze dne 20. října 1993, kterým se stanoví identifikační doklad (průvodní list) doprovázející evidované koňovité⁽¹⁾ a rozhodnutí Komise 2000/68/ES ze dne 22. prosince 1999, kterým se mění rozhodnutí 93/623/EHS a zavádí identifikace plemenných a užitkových koňovitých⁽²⁾, prohlášeno, že nejsou určena k poražení pro lidskou spotřebu. Tyto veterinární léčivé přípravky nesmějí obsahovat látky uvedené v příloze IV nařízení (EHS) č. 2377/90, ani nesmějí být určeny pro použití při léčbě stavů, které jsou uvedeny ve schváleném souhrnu údajů o přípravku a pro které je veterinární léčivý přípravek registrován pro zvířata z čeledi koňovitých.

▼B

Článek 7

Pokud to vyžaduje zdravotní situace, může členský stát povolit uvedení na trh nebo podávání zvířatům takových veterinárních léčivých přípravků, které byly registrovány jiným členským státem v souladu s touto směrnicí.

⁽¹⁾ Úř. věst. L 298, 3.12.1993, s. 45. Rozhodnutí ve znění rozhodnutí Komise 2000/68/ES (Úř. věst. L 23, 28.1.2000, s. 72).

⁽²⁾ Úř. věst. L 23, 28.1.2000, s. 72.

▼ M1*Článek 8*

V případě závažných nákaz zvířat mohou členské státy dočasně, pokud chybí příslušný léčivý přípravek a poté co podrobně informují Komisi o podmínkách použití, povolit použití imunologických veterinárních léčivých přípravků bez registrace.

Komise může sama využít možnosti stanovené v prvním pododstavci, pokud je tato možnost výslovně upravena v pravidlech Společenství, která se týkají některých závažných nákaz zvířat.

Jestliže je zvíře dováženo ze třetí země nebo je do třetí země vyváženo, a je tak předmětem zvláštních závazných zdravotních pravidel, může členský stát pro takové zvíře povolit použití imunologického veterinárního léčivého přípravku, pro který nebylo pro daný členský stát vydáno rozhodnutí o registraci, ale který je registrován v souladu s právními předpisy dané třetí země. Členské státy přijmou veškerá přiměřená opatření pro dozor nad dovozem a použitím takových imunologických přípravků.

▼ B*Článek 9*

Zvířatům nesmí být podávány žádné veterinární léčivé přípravky, pokud nebyly registrovány, s výjimkou zkoušek veterinárních léčivých přípravků podle v čl. 12 odst. 3 písm. j), které byly přijaty příslušnými vnitrostátními orgány po jejich oznámení nebo schválení v souladu s platnými vnitrostátními předpisy.

▼ M1*Článek 10*

1. Členské státy přijmou nezbytná opatření, kterými zajistí, že pokud není v členském státě pro dané onemocnění, které postihuje druhy zvířat, jež nejsou určena k produkci potravin, žádný registrovaný veterinární léčivý přípravek, může odpovědný veterinární lékař výjimečně, na svoji přímou osobní odpovědnost a zejména za účelem zamezení nepřijatelného utrpení ošetřit příslušné zvíře

a) veterinárním léčivým přípravkem registrovaným v daném členském státě podle této směrnice nebo podle nařízení (ES) č. 726/2004 pro použití u jiného druhu zvířat nebo pro jiné onemocnění u stejného druhu zvířat; nebo

b) jestliže neexistuje přípravek podle písmene a), buď

i) humánním léčivým přípravkem registrovaným v daném členském státě podle směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES nebo podle nařízení (ES) č. 726/2004, nebo

ii) v souladu se zvláštními vnitrostátními opatřeními veterinárním léčivým přípravkem, který je registrován v jiném členském státě v souladu s touto směrnicí pro použití u stejného druhu zvířat nebo u jiného druhu pro dané onemocnění nebo pro jiné onemocnění; nebo

c) pokud neexistuje přípravek uvedený v písmenu b) a v mezích stanovených právními předpisy daného členského státu veterinárním léčivým přípravkem připraveným pro tento případ v souladu s veterinárním předpisem osobou, která je k tomu oprávněna na základě vnitrostátních právních předpisů.

Veterinární lékař smí podat léčivý přípravek osobně nebo na svou odpovědnost smí dovolit jiné osobě, aby tak učinila.

2. Odchylně od článku 11 se odstavec 1 tohoto článku vztahuje rovněž pro léčbu zvířete veterinárním lékařem, pokud jde o zvíře náležející do čeledi koňovitých, za předpokladu, že je o něm v souladu s rozhodnutím Komise 93/623/EHS a 2000/68/ES prohlášeno, že není určeno k poražení pro lidskou spotřebu.

▼ M5

3. Odchylně od článku 11 vypracuje Komise seznam látek, které jsou nezbytné pro léčbu koňovitých a pro které je ochranná lhůta odpovídající kontrolním mechanismům stanoveným v rozhodnutích Komise 93/623/EHS a 2000/68/ES nejméně šest měsíců.

Toto opatření, jež má za účel změnit jiné než podstatné prvky této směrnice jejím doplněním, se přijímá regulativním postupem s kontrolou podle čl. 89 odst. 2a.

▼ M1*Článek 11*

1. Členské státy přijmou nezbytná opatření, kterými zajistí, že pokud není v členském státě pro dané onemocnění, které postihuje druhy zvířat, jež jsou určena k produkci potravin, žádný registrovaný veterinární léčivý přípravek, může odpovědný veterinární lékař výjimečně, na svoji přímou osobní odpovědnost a zejména za účelem zamezení nepříjatelého utrpení ošetřit dotyčná zvířata v konkrétním chovu

- a) veterinárním léčivým přípravkem registrovaným v daném členském státě podle této směrnice nebo podle nařízení (ES) č. 726/2004 pro použití u jiného druhu zvířat nebo pro jiné onemocnění u stejného druhu zvířat; nebo
- b) jestliže neexistuje přípravek podle písmene a), buď
 - i) humánním léčivým přípravkem registrovaným v daném členském státě podle směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES nebo podle nařízení (ES) č. 726/2004, nebo
 - ii) veterinárním léčivým přípravkem, který je registrován v jiném členském státě v souladu s touto směrnicí pro použití u stejného druhu zvířat nebo u jiného druhu zvířat, která jsou určena k produkci potravin, pro dané onemocnění nebo pro jiné onemocnění; nebo
- c) pokud neexistuje přípravek uvedený v písmenu b) a v mezích stanovených právními předpisy daného členského státu, veterinárním léčivým přípravkem připraveným pro tento případ v souladu s veterinárním předpisem osobou, která je k tomu oprávněna na základě vnitrostátních právních předpisů.

Veterinární lékař smí podat léčivý přípravek osobně nebo na svou odpovědnost smí dovolit jiné osobě, aby tak učinila.

2. Odstavec 1 se použije za předpokladu, že farmakologicky účinné látky obsažené v léčivém přípravku jsou uvedeny v příloze I, II nebo III nařízení (EHS) č. 2377/90 a že veterinární lékař stanoví přiměřenou ochrannou lhůtu.

Pokud není pro použitý léčivý přípravek uvedena ochranná lhůta pro daný druh zvířete, nesmí být stanovená ochranná lhůta kratší než

- 7 dnů pro vejce,
- 7 dnů pro mléko,
- 28 dnů pro maso drůbeže a savců, včetně tuku a drobů,
- 500 stupňodnů pro maso ryb.

▼ M5

Tyto zvláštní ochranné lhůty však může Komise měnit. Tato opatření, jež mají za účel změnit jiné než podstatné prvky této směrnice, se přijímají regulativním postupem s kontrolou podle čl. 89 odst. 2a.

▼ M1

3. Pokud jde o homeopatické veterinární léčivé přípravky, jejichž účinné složky jsou uvedeny v příloze II nařízení (EHS) č. 2377/90, zkracuje se ochranná lhůta uvedená v odst. 2 druhém pododstavci na nulu.

▼ **M1**

4. Pokud veterinární lékař využije odstavce 1 a 2 tohoto článku, musí vést odpovídající záznamy o datu vyšetření zvířat, podrobnosti o chovateli, počtu ošetřených zvířat, diagnóze, předepsaném léčivém přípravku, podaných dávkách, délce trvání léčby a doporučené ochranné lhůtě a zpřístupní tyto záznamy pro inspekci příslušných orgánů po dobu nejméně pěti let.

5. Aniž jsou dotčena ostatní ustanovení této směrnice, přijmou členské státy veškerá nezbytná opatření týkající se dovozu, distribuce a výdeje léčivých přípravků, které povolují v souladu s odst. 1 písm. b) bodem ii) pro podávání zvířatům určeným k produkci potravin, a informování o nich.

Článek 12

1. Pro získání registrace veterinárního léčivého přípravku, která nepodléhá postupu stanovenému nařízením (ES) č. 726/2004, se příslušnému orgánu daného členského státu předloží žádost.

V případě veterinárních léčivých přípravků, které jsou určeny pro jeden nebo více druhů zvířat určených k produkci potravin, ale jejichž farmakologicky aktivní látky nebyly dosud zařazeny pro tento druh do přílohy I, II nebo III nařízení (EHS) č. 2377/90, lze podat žádost o registraci až po podání platné žádosti o stanovení maximálních limitů reziduí v souladu s uvedeným nařízením. Mezi podáním platné žádosti o stanovení maximálních limitů reziduí a žádosti o registraci musí uplynout nejméně šest měsíců.

V případě veterinárních léčivých přípravků uvedených v čl. 6 odst. 3 lze však žádat o registraci bez platné žádosti podle nařízení (EHS) č. 2377/90. Veškerá vědecká dokumentace nezbytná pro prokázání jakosti, bezpečnosti a účinnosti veterinárního léčivého přípravku, jak je uvedena v odstavci 3, musí být předložena.

2. Registrace může být udělena pouze žadateli usazenému ve Společenství.

3. Žádost o registraci musí obsahovat veškeré administrativní informace a vědeckou dokumentaci nezbytnou pro prokázání jakosti, bezpečnosti a účinnosti daného veterinárního léčivého přípravku. Dokumentace musí být předložena v souladu s přílohou I a musí obsahovat zejména následující údaje a dokumenty:

- a) jméno a trvalé bydliště nebo firma a sídlo osoby odpovědné za uvádění přípravku na trh, a jedná-li se o jinou osobu, výrobce nebo výrobce podílejících se na výrobě přípravku a uvedení míst výroby;
- b) název veterinárního léčivého přípravku;
- c) kvalitativní a kvantitativní údaje o všech složkách veterinárního léčivého přípravku s uvedením jeho mezinárodního nechráněného názvu (INN) doporučeného Světovou zdravotnickou organizací, pokud INN pro přípravek existuje, nebo s uvedením chemického názvu;
- d) popis způsobu výroby;
- e) léčebné indikace, kontraindikace a nežádoucí účinky;
- f) dávkování pro jednotlivé druhy zvířat, pro které je veterinární léčivý přípravek určen, léková forma přípravku, způsob a cesta podání a předpokládaná doba použitelnosti;
- g) důvody pro jakákoliv preventivní a bezpečnostní opatření, která je třeba přijmout při skladování přípravku, jeho podávání zvířatům a při likvidaci odpadu, společně s uvedením možných rizik, které veterinární léčivý přípravek představuje pro životní prostředí a pro lidské zdraví nebo zdraví zvířat nebo rostlin;

▼ **M1**

- h) uvedení ochranné lhůty, jde-li o léčivé přípravky určené pro druhy zvířat určených k produkci potravin;
- i) popis kontrolních metod použitých výrobcem;
- j) výsledky
 - farmaceutických zkoušek (fyzikálně-chemické, biologické nebo mikrobiologické),
 - zkoušek bezpečnosti a reziduí,
 - předklinických zkoušek a klinických hodnocení,
 - zkoušek posuzujících možná rizika, která léčivý přípravek představuje pro životní prostředí. Tento vliv se posoudí a v jednotlivých případech se k jeho omezení navrhne specifická opatření;
- k) podrobný popis systému farmakovigilance a případně systému řízení rizik, který žadatel zavede;
- l) souhrn údajů o přípravku podle článku 14, vzor vnitřního a vnějšího obalu veterinárního léčivého přípravku a příbalovou informaci podle článků 58 až 61;
- m) doklad o tom, že výrobce má ve své vlastní zemi povolení k výrobě veterinárních léčivých přípravků;
- n) kopie všech rozhodnutí o registraci příslušného veterinárního léčivého přípravku získaných v jiném členském státě nebo ve třetí zemi společně se seznamem těch členských států, v nichž je žádost o registraci, předložena v souladu s touto směrnicí, hodnocena. Kopie souhrnu údajů o přípravku navrhovaného žadatelem v souladu s článkem 14 nebo schváleného příslušnými orgány členského státu v souladu s článkem 25 a kopie navrhované příbalové informace, podrobnosti o jakémkoli rozhodnutí o zamítnutí registrace ve Společenství nebo ve třetí zemi a důvody pro takové rozhodnutí. Všechny tyto údaje musí být pravidelně aktualizovány;
- o) důkaz, že žadatel má k dispozici služby kvalifikované osoby odpovědné za farmakovigilanci a má nezbytné prostředky pro hlášení každého nežádoucího účinku, na jehož výskyt vznikne podezření ve Společenství nebo ve třetí zemi;
- p) jde-li o veterinární léčivé přípravky určené pro jeden nebo více druhů zvířat určených k produkci potravin a obsahující jednu nebo více farmakologicky aktivních látek, které nebyly dosud pro daný druh zvířat zařazeny do přílohy I, II nebo III nařízení (EHS) č. 2377/90, doklad prokazující, že agentuře byla v souladu s uvedeným nařízením podána platná žádost o stanovení maximálních limitů reziduí.

K dokumentům a údajům týkajícím se výsledků zkoušek a hodnocení uvedených v prvním pododstavci písm. j) se přiloží podrobné a kritické souhrny vypracované v souladu s článkem 15.

Článek 13

1. Odchylně od čl. 12 odst. 3 prvního pododstavce písm. j) a aniž je dotčena právní ochrana průmyslového a obchodního vlastnictví, není žadatel povinen předložit výsledky zkoušek bezpečnosti a reziduí nebo předklinických zkoušek a klinických hodnocení, pokud může prokázat, že léčivý přípravek je generikem referenčního léčivého přípravku, který je nebo byl registrován podle článku 5 v členském státě nebo ve Společenství po dobu nejméně osmi let.

Generikum registrované podle tohoto ustanovení nesmí být uvedeno na trh, dokud neuplyne deset let od první registrace referenčního přípravku.

První pododstavec se také použije, jestliže referenční léčivý přípravek nebyl registrován v členském státě, ve kterém je žádost týkající se

▼ M1

generika podána. V tom případě uvede žadatel v žádosti členský stát, ve kterém je nebo byl referenční léčivý přípravek registrován. Na vyžádání příslušného orgánu členského státu, ve kterém je žádost podána, předá příslušný orgán jiného členského státu ve lhůtě jednoho měsíce potvrzení, že referenční léčivý přípravek je nebo byl registrován, společně s úplným složením referenčního přípravku a v případě potřeby veškerou další významnou dokumentací.

▼ M5

Desetiletá lhůta uvedená v druhém pododstavci se však prodlouží na třináct let, jde-li o veterinární léčivé přípravky pro ryby nebo včely nebo další druhy zvířat stanovené Komisí.

Toto opatření, jež má za účel změnit jiné než podstatné prvky této směrnice jejím doplněním, se přijímá regulativním postupem s kontrolou podle čl. 89 odst. 2a.

▼ M1

2. Pro účely tohoto článku se rozumí:

- a) „referenčním léčivým přípravkem“ přípravek registrovaný podle článku 5 v souladu s článkem 12;
- b) „generikem“ léčivý přípravek, který má shodné kvalitativní a kvantitativní složení, pokud jde o účinné látky, a stejnou lékovou formu s referenčním léčivým přípravkem a jehož bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem byla prokázána odpovídajícími studii biologické dostupnosti. Různé soli, estery, ethery, izomery, směsi izomerů, komplexy nebo deriváty účinné látky se považují za tutéž účinnou látku, pokud se významně neodlišují vlastnostmi týkajícími se bezpečnosti nebo účinnosti. V takových případech musí žadatel předložit doplňující informace poskytující důkaz bezpečnosti nebo účinnosti různých solí, esterů nebo derivátů registrované účinné látky. Různé perorální lékové formy s okamžitým uvolňováním se považují za jednu a tutéž lékovou formu. Studie biologické dostupnosti se od žadatele nemusí vyžadovat, může-li prokázat, že generikum splňuje související kritéria stanovená odpovídajícími podrobnými pokyny.

3. Jestliže veterinární léčivý přípravek neodpovídá definici generika podle odst. 2 písm. b) nebo pokud nelze prokázat bioekvivalenci studii biologické dostupnosti nebo v případě změny účinné látky či účinných látek, léčebných indikací, síly, lékové formy nebo cesty podání ve srovnání s referenčním léčivým přípravkem, předloží se výsledky náležitých zkoušek bezpečnosti a reziduí a předklinických zkoušek nebo klinických hodnocení.

4. Pokud biologický veterinární léčivý přípravek, který je podobný referenčnímu biologickému veterinárnímu léčivému přípravku, nesplňuje podmínky definice generika, zejména kvůli rozdílům v surovinách nebo rozdílům v postupech výroby biologického veterinárního léčivého přípravku a referenčního biologického veterinárního léčivého přípravku, musí být předloženy výsledky náležitých předklinických zkoušek nebo klinických hodnocení týkající se těchto podmínek. Druh a množství doplňujících údajů, které je třeba předložit, musí být v souladu s odpovídajícími kritérii stanovenými v příloze I a souvisejících podrobných pokynech. Výsledky jiných zkoušek a hodnocení z registrační dokumentace referenčního léčivého přípravku není třeba předkládat.

5. V případě veterinárních léčivých přípravků, které jsou určeny pro jeden nebo více druhů zvířat určených k produkci potravin a které obsahují novou účinnou látku, která nebyla registrována ve Společenství do 30. dubna 2004, se desetileté období uvedené ve druhém pododstavci odstavce 1 prodlouží o jeden rok pro každé rozšíření registrace na další druh zvířete určeného k produkci potravin, pokud je toto rozšíření zaregistrováno do pěti let od první registrace.

Toto období však nesmí pro registraci pro čtyři nebo více druhů zvířat určených k produkci potravin překročit celkovou délku 13 let.

▼ **M1**

Prodloužení desetiletého období na 11, 12 nebo 13 let pro veterinární léčivý přípravek určený pro zvířata určená k produkci potravin se udělí, pouze je-li držitel rozhodnutí o registraci rovněž původním žadatelem o stanovení maximálních limitů reziduí stanovených pro druhy zvířat zahrnuté do registrace.

6. Provádění studií, zkoušek a hodnocení nezbytných pro použití odstavců 1 až 5 a z toho vyplývající praktické požadavky se nepovažují za porušení patentových práv nebo práv z dodatkových ochranných osvědčení pro léčivé přípravky.

Článek 13a

1. Odchylně od čl. 12 odst. 3 prvního pododstavce písm. j) a aniž je dotčena právní ochrana průmyslového a obchodního vlastnictví, není žadatel povinen předložit výsledky zkoušek bezpečnosti a reziduí nebo předklinických zkoušek a klinických hodnocení, pokud může prokázat, že účinné látky veterinárního léčivého přípravku mají dobře zavedené veterinární použití ve Společenství po dobu alespoň deset let s uznanou účinností a přijatelnou úrovní bezpečnosti podle podmínek stanovených v příloze I. V tom případě předloží žadatel vhodnou vědeckou literaturu.

2. Zpráva o hodnocení zveřejněná agenturou na základě hodnocení žádosti o stanovení maximálních limitů reziduí podle nařízení (EHS) č. 2377/90 smí být vhodným způsobem použita jako literatura, zejména pro zkoušky bezpečnosti.

3. Jestliže žadatel využívá vědeckou literaturu k získání registrace pro druhy zvířat určené k produkci potravin a předloží pro stejný přípravek za účelem registrace pro další druhy zvířat určené k produkci potravin nové studie reziduí v souladu s nařízením (EHS) č. 2377/90 spolu s dalšími klinickými hodnoceními, nesmí třetí osoby využít tyto studie nebo tato hodnocení podle článku 13 po dobu tří let od udělení registrace, pro jejíž účely byly tyto studie či hodnocení provedeny.

Článek 13b

V případě veterinárních léčivých přípravků obsahujících účinné látky, které jsou složkami registrovaných léčivých přípravků, ale které dosud nebyly v dané kombinaci použity pro léčebné účely, musí být předloženy v souladu s čl. 12 odst. 3 prvním pododstavcem písm. j) výsledky zkoušek bezpečnosti a reziduí, jsou-li nezbytné, a nových předklinických zkoušek nebo nových klinických hodnocení týkajících se této kombinace, ale není nezbytné předkládat vědecké podklady týkající se každé jednotlivé účinné látky.

Článek 13c

Držitel rozhodnutí o registraci může po udělení registrace souhlasit s využitím farmaceutických podkladů, podkladů týkajících se bezpečnosti a reziduí a předklinických a klinických podkladů obsažených v registrační dokumentaci veterinárního léčivého přípravku pro účely posouzení následných žádostí týkajících se veterinárních léčivých přípravků, které mají stejné kvalitativní a kvantitativní složení, pokud jde o účinné látky, a stejnou lékovou formu.

Článek 13d

Odchylně od čl. 12 odst. 3 prvního pododstavce písm. j) nemusí žadatel v případě imunologických veterinárních léčivých přípravků ve výjimečných případech předkládat výsledky některých hodnocení prováděných v terénních podmínkách na cílových druzích zvířat, jestliže tato hodnocení nemohou být prováděna pro řádně opodstatněné důvody, zejména s ohledem na další předpisy Společenství.

▼ M1

Článek 14

Souhrn údajů o přípravku obsahuje následující informace v tomto pořadí:

1. název veterinárního léčivého přípravku následovaný silou a lékovou formou;
2. kvalitativní a kvantitativní složení, pokud je o účinné látce a pomocné látce, jejichž znalost je podstatná pro správné podání léčivého přípravku. Použije se běžný název nebo chemický název;
3. lékovou formu;
4. klinické údaje:
 - 4.1 cílové druhy zvířat,
 - 4.2 indikace s uvedením cílových druhů zvířat,
 - 4.3 kontraindikace,
 - 4.4 zvláštní upozornění pro jednotlivé cílové druhy zvířat,
 - 4.5 zvláštní upozornění pro použití přípravku, včetně zvláštních opatření, které musí přijímat osoby, které podávají léčivý přípravek zvířatům,
 - 4.6 nežádoucí účinky (četnost a závažnost),
 - 4.7 použití v průběhu březosti, laktace nebo snášky,
 - 4.8 interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce,
 - 4.9 dávkování a způsob podání,
 - 4.10 předávkování (příznaky, postupy v naléhavých případech, antidota), je-li to nezbytné,
 - 4.11 ochranné lhůty pro jednotlivé potraviny, včetně těch, pro které je ochranná lhůta nulová;
5. farmakologické vlastnosti:
 - 5.1 farmakodynamické vlastnosti,
 - 5.2 farmakokinetické vlastnosti;
6. farmaceutické údaje:
 - 6.1 seznam pomocných látek,
 - 6.2 hlavní inkompatibility,
 - 6.3 doba použitelnosti, v případě potřeby po rekonstrukci léčivého přípravku nebo po prvním otevření vnitřního obalu,
 - 6.4 zvláštní opatření pro uchování,
 - 6.5 druh a složení vnitřního obalu,
 - 6.6 v případě potřeby zvláštní opatření pro odstraňování nepoužitých veterinárních léčivých přípravků nebo odpadu pocházejícího z takových přípravků;
7. držitele rozhodnutí o registraci;
8. číslo nebo čísla registrace;
9. datum první registrace nebo prodloužení registrace;
10. datum aktualizace textu.

▼ M1

Pro registraci podle článku 13 nemusí být zahrnuty ty části souhrnu údajů o přípravku referenčního léčivého přípravku týkající se indikací nebo lékových forem, které byly v době uvedení generika na trh ještě chráněny patentovým právem.

Článek 15

1. Žadatel zajistí, aby byly podrobné a kritické souhrny podle čl. 12 odst. 3 druhého pododstavce před předložením příslušným orgánům sestaveny a podepsány odborníky s nezbytnými technickými nebo odbornými kvalifikacemi, které se uvedou ve stručném životopisu.
2. Osoby mající technické nebo odborné kvalifikace podle odstavce 1 odůvodní každé použití vědecké literatury podle čl. 13a odst. 1 v souladu s podmínkami stanovenými v příloze I.
3. Stručné životopisy osob podle odstavce 1 se přikládají k podrobným a kritickým souhrnům.

▼ B

KAPITOLA 2

Zvláštní ustanovení použitelná pro homeopatické veterinární léčivé přípravky**▼ M1***Článek 16*

1. Členské státy zajistí, aby byly homeopatické veterinární léčivé přípravky vyrobené a uváděné na trh ve Společenství povoleny nebo registrovány v souladu s články 17, 18 a 19, s výjimkou případů, kdy byly tyto veterinární léčivé přípravky povoleny nebo registrovány podle vnitrostátních právních předpisů k 31. prosinci 1993 nebo před tímto dnem. V případě homeopatických léčivých přípravků registrovaných podle článku 17 se použijí články 32 a čl. 33 odst. 1 až 3.
2. Členské státy zavedou zvláštní zjednodušený registrační postup pro homeopatické veterinární léčivé přípravky podle článku 17.
3. Odchylně od článku 10 mohou být homeopatické veterinární léčivé přípravky na odpovědnost veterinárního lékaře podávány zvířatům, která nejsou určena k produkci potravin.
4. Odchylně od čl. 11 odst. 1 a 2 povolí členské státy na odpovědnost veterinárního lékaře podávání homeopatických veterinárních léčivých přípravků, které jsou určeny pro druhy zvířat určené k produkci potravin a jejichž účinné složky jsou uvedeny v příloze II nařízení (EHS) č. 2377/90. Členské státy přijmou nezbytná opatření ke kontrole používání homeopatických veterinárních léčivých přípravků registrovaných nebo povolených v jiném členském státě v souladu s touto směrnicí pro použití u stejného druhu zvířat.

▼ B*Článek 17***▼ M1**

1. Aniž jsou dotčena ustanovení nařízení (EHS) č. 2377/90 pro stanovování maximálních limitů reziduí farmakologicky aktivních látek určených pro druhy zvířat, která jsou určena k produkci potravin, lze zvláštní zjednodušený registrační postup použít pouze na homeopatické veterinární léčivé přípravky splňující všechny následující podmínky:
 - a) jsou podávány cestou popsanou v Evropském lékopise, nebo není-li zde uvedena, v lékopisech v dané době úředně používaných v členských státech,
 - b) v označení na obalu veterinárního léčivého přípravku ani v žádné informaci, která se ho týká, není uvedena žádná zvláštní léčebná indikace,

▼ M1

c) dostatečný stupeň ředění zaručuje bezpečnost léčivého přípravku. Léčivý přípravek zejména nesmí obsahovat více než jeden díl matečné tinktury v 10 000 dílech.

▼ M5

Na základě nových vědeckých poznatků může Komise upravit písmena b) a c) v prvním pododstavci. Tato opatření, jež mají za účel změnit jiné než podstatné prvky této směrnice, se přijímají regulativním postupem s kontrolou podle čl. 89 odst. 2a.

▼ M1

Současně s povolením členské státy určí klasifikaci pro výdej léčivého přípravku.

▼ B

2. Kritéria a pravidla pro postup stanovená v kapitole 3, s výjimkou článku 25, se použijí obdobně na zvláštní zjednodušený registrační postup pro homeopatické veterinární léčivé přípravky podle odstavce 1, s výjimkou důkazu léčebné účinnosti.

▼ M1**▼ B***Článek 18*

Žádost o zvláštní zjednodušený registrační postup se může týkat řady léčivých přípravků odvozených od téže základní homeopatické látky nebo látek. S žádostí se předkládají následující dokumenty, aby se doložila zejména farmaceutická jakost a shoda mezi jednotlivými šaržemi daného přípravku:

- vědecký název nebo jiný název základní homeopatické látky nebo látek uvedený v lékopise, spolu s uvedením různých cest podání, lékových forem a stupňů ředění, jež mají být povoleny,
- dokumentace popisující, jak je/jsou základní homeopatická látka nebo látky získávána/y a kontrolována/y, a odůvodňující její/jejich homeopatickou povahu na základě příslušných bibliografických podkladů; v případě homeopatických veterinárních léčivých přípravků obsahujících biologické látky popis přijatých opatření k zajištění nepřítomnosti patogenů,

▼ M1

- výrobní a kontrolní dokumentace pro každou lékovou formu a popis způsobu ředění a potenciace,

▼ B

- povolení výroby pro daný léčivý přípravek,
- kopie všech povolení nebo rozhodnutí o registraci získaných pro tentýž léčivý přípravek v jiných členských státech,

▼ M1

- jeden nebo více vzorů vnějšího a vnitřního obalu léčivých přípravků, které mají být povoleny,

▼ B

- údaje týkající se stability léčivého přípravku,

▼ M1

- návrh na ochrannou lhůtu společně se všemi nezbytnými odůvodněními.

Článek 19

1. Homeopatické veterinární léčivé přípravky jiné než ty, které jsou uvedeny v čl. 17 odst. 1, se registrují v souladu s články 12, 13a, 13b, 13c, 13d a 14.

2. Členský stát může na svém území v souladu se zásadami a charakteristikami homeopatie, jak je v daném členském státě prová-

▼ M1

děna, zavést nebo zachovat zvláštní pravidla pro zkoušení bezpečnosti a předklinická zkoušení a klinická hodnocení pro homeopatické veterinární léčivé přípravky, na něž se nevztahuje čl. 17 odst. 1 a které jsou určeny pro zvířata chovaná v zájmových chovech a pro exotické druhy zvířat, které nejsou určeny k produkci potravin. V tom případě musí dotyčný členský stát oznámit tato platná zvláštní pravidla Komisi.

▼ B*Článek 20*

Tato kapitola se nevztahuje na imunologické homeopatické veterinární léčivé přípravky.

Ustanovení hlav VI a VII se použijí pro homeopatické veterinární léčivé přípravky.

KAPITOLA 3

Postup registrace**▼ M1***Článek 21*

1. Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření pro zajištění toho, aby bylo řízení o registraci veterinárního léčivého přípravku uzavřeno v maximální lhůtě 210 dnů ode dne podání platné žádosti.

Žádosti o registraci téhož veterinárního léčivého přípravku ve dvou a více členských státech se podávají podle článků 31 až 43.

2. Pokud členský zjistí, že je jiná žádost o registraci téhož veterinárního léčivého přípravku již posuzována v jiném členském státě, odmítne daný členský stát posouzení žádosti a informuje žadatele, že se použijí články 31 až 43.

Článek 22

Je-li členský stát v souladu s čl. 12 odst. 3 písm. n) informován, že jiný členský stát zaregistroval veterinární léčivý přípravek, jenž je předmětem žádosti o registraci v daném členském státě, zamítne tuto žádost, pokud nebyla podána v souladu s články 31 až 43.

Článek 23

Při posuzování žádosti předložené podle článků 12 až 13d příslušné orgány členských států

1. ověří, zda jsou podklady předložené na podporu žádosti v souladu s články 12 až 13d, a přezkoumají, zda jsou splněny podmínky pro vydání rozhodnutí o registraci;
2. mohou předložit léčivý přípravek, jeho výchozí suroviny a případně jeho meziprodukty nebo jiné složky ke zkoušení státní laboratoří pro kontrolu léčiv nebo laboratoří, kterou členský stát určil k takovému účelu, aby se ujistily, že jsou metody zkoušení použité výrobcem a popsané v podkladech přiložených k žádosti podle čl. 12 odst. 3 prvního pododstavce písm. i) dostatečné;
3. mohou obdobně kontrolovat, zejména formou konzultace státní referenční laboratoře nebo referenční laboratoře Společenství, že je analytická metoda použitá ke zjišťování reziduí, kterou předložil žadatel pro účely čl. 12 odst. 3 písm. j) druhé odrážky, dostatečná;
4. případně mohou požadovat, aby žadatel předložil další údaje s ohledem na body uvedené v člancích 12, 13a, 13b, 13c a 13d. Pokud příslušné orgány využijí této možnosti, lhůty stanovené v článku 21 se staví, dokud nejsou předloženy požadované doplňující

▼ M1

informace. Obdobně se tyto lhůty staví na dobu povolenou případně žadateli po poskytnutí ústního nebo písemného vysvětlení.

▼ B*Článek 24*

Členské státy provedou veškerá vhodná opatření, aby

- a) příslušné orgány ověřily, že výrobci a dovozci veterinárních léčivých přípravků pocházejících ze třetích zemí jsou schopni je vyrábět v souladu s údaji předloženými podle čl. 12 odst. 3 písm. d) a/nebo provádět kontroly podle metod popsanych v údajích příložených k žádosti podle čl. 12 odst. 3 písm. i);
- b) příslušné orgány mohly povolit výrobcům a dovozcům přípravků pocházejících ze třetích zemí, aby v odůvodněných případech zadali provedení určitých stupňů výroby a/nebo některé z kontrol uvedených v písmenu a) třetí straně; v takových případech příslušné orgány ověří rovněž dotčené zařízení.

▼ M1*Článek 25*

1. Při vydání rozhodnutí o registraci příslušný orgán informuje držitele rozhodnutí o registraci o jím schváleném souhrnu údajů o přípravku.
2. Příslušný orgán přijme veškerá potřebná opatření, aby byly informace týkající se veterinárního léčivého přípravku, zejména označení na obalu a příbalová informace, v souladu se souhrnem údajů o přípravku schváleným při vydání rozhodnutí o registraci nebo následně.
3. Příslušný orgán bez odkladu zpřístupní veřejnosti rozhodnutí o registraci společně se souhrnem údajů o přípravku pro každý veterinární léčivý přípravek, který zaregistroval.
4. Příslušný orgán vypracuje zprávu o hodnocení a poznámky k registrační dokumentaci s ohledem na výsledky farmaceutických zkoušek, zkoušek bezpečnosti a reziduí a předklinických zkoušek a klinických hodnocení daného veterinárního léčivého přípravku. Zpráva o hodnocení se aktualizuje, kdykoliv se stanou dostupnými nové informace důležité pro hodnocení jakosti, bezpečnosti nebo účinnosti daného veterinárního léčivého přípravku.

Příslušné orgány neprodleně zpřístupní veřejnosti zprávu o hodnocení společně s odůvodněním svého stanoviska po odstranění veškerých důvěrných informací obchodní povahy.

▼ B*Článek 26***▼ M1**

1. Součástí rozhodnutí o registraci může být požadavek, aby držitel uváděl na vnitřním obalu nebo na vnějším obalu a v příbalové informaci, pokud je požadována, další údaje nezbytné pro bezpečnost nebo ochranu zdraví, včetně všech zvláštních upozornění, která se týkají používání, a všech dalších varování plynoucích z klinických a farmakologických hodnocení uvedených v čl. 12 odst. 3 písm. j) a v článcích 13 až 13d nebo ze zkušeností získaných při používání veterinárního léčivého přípravku od jeho uvedení na trh.

-
3. Za výjimečných okolností a po konzultaci se žadatelem může být rozhodnutí o registraci vydáno za podmínky závazku žadatele, že zavede, zejména s ohledem na bezpečnost veterinárního léčivého přípravku, zvláštní postupy oznamování jakékoliv události v souvislosti s používáním veterinárního léčivého přípravku příslušným orgánům a opatření, která mají být přijata. Taková registrace může být

▼ M1

udělena pouze z objektivních a ověřitelných důvodů. Zachování registrace je spojeno s každoročním novým posouzením těchto podmínek.

▼ B*Článek 27*

1. Po vydání rozhodnutí o registraci přihlíží držitel rozhodnutí o registraci s ohledem na metody výroby a metody kontroly uvedené v čl. 12 odst. 3 písm. d) a i) k technickému a vědeckému pokroku a zavádí veškeré změny, které mohou být požadovány, aby bylo možné veterinární léčivý přípravek vyrábět a kontrolovat obecně uznávanými vědeckými metodami.

Tyto změny podléhají schválení příslušným orgánem daného členského státu.

▼ M1

2. Příslušný orgán může na žadateli nebo držiteli rozhodnutí o registraci požadovat, aby předložil dostatečné množství látek umožňující provést kontroly ke stanovení přítomnosti reziduí příslušného veterinárního léčivého přípravku.

Na žádost příslušného orgánu poskytne držitel rozhodnutí o registraci své technické zkušenosti, aby se usnadnilo zavedení analytické metody pro detekci reziduí veterinárních léčivých přípravků v národní referenční laboratoři stanovené podle směrnice Rady 96/23/ES ze dne 29. dubna 1996 o kontrolních opatřeních u některých látek a jejich reziduí v živých zvířatech a živočišných produktech ⁽¹⁾.

3. Držitel rozhodnutí o registraci neprodleně oznámí příslušnému orgánu jakoukoliv novou informaci, která by mohla mít za následek změnu údajů nebo dokumentů uvedených v čl. 12 odst. 3, člancích 13, 13a, 13b a 14 nebo příloze I.

Zejména neprodleně informuje příslušný orgán o každém zákazu nebo omezení uloženém příslušnými orgány kterékoli země, ve které je veterinární léčivý přípravek uveden na trh, a o každé jiné nové informaci, která by mohla ovlivnit hodnocení rizika a prospěšnosti daného veterinárního léčivého přípravku.

Aby bylo možné průběžně posuzovat poměr rizika a prospěšnosti, může příslušný orgán kdykoli požádat držitele rozhodnutí o registraci o zaslání údajů prokazujících, že poměr rizika a prospěšnosti zůstává příznivý.

5. Držitel rozhodnutí o registraci neprodleně oznámí příslušné orgány s ohledem na registraci veškeré změny, které navrhuje provést v údajích a dokumentech uvedených v člancích 12 až 13d.

Článek 27a

Po udělení registrace oznámí držitel rozhodnutí o registraci příslušnému orgánu registrujícího členského státu datum skutečného uvedení veterinárního léčivého přípravku na trh v dotyčném členském státě s ohledem na různá registrovaná prodejní balení.

Držitel rovněž uvědomí příslušný orgán, jestliže přípravek přestane být uváděn na trh členského státu, ať již dočasně, nebo trvale. Pokud nejde o výjimečné okolnosti, musí být takové oznámení učiněno nejméně dva měsíce před přerušением uvádění přípravku na trh.

Na žádost příslušného orgánu, zejména v souvislosti s farmakovigilancí, poskytne držitel rozhodnutí o registraci příslušnému orgánu veškeré

⁽¹⁾ Úř. věst. L 125, 23.5.1996, s. 10. Směrnice ve znění nařízení (ES) č. 806/2003 (Úř. věst. L 122, 16.5.2003, s. 1).

▼ M1

údaje týkající se objemu prodeje veterinárního léčivého přípravku a veškeré údaje, které má k dispozici, týkající se objemu předepisování.

▼ M4*Článek 27b*

Komise přijme vhodná opatření pro posuzování změn registrací udělených v souladu s touto směrnicí.

Komise přijme tato opatření formou prováděcího nařízení. Uvedené opatření, jehož účelem je změna jiných než podstatných prvků této směrnice jejím doplněním, se přijímá regulativním postupem s kontrolou podle čl. 89 odst. 2a.

▼ M1*Článek 28*

1. Aniž jsou dotčeny odstavce 4 a 5, platí registrace pět let.
2. Registrace může být prodloužena po pěti letech na základě přehodnocení poměru rizika a prospěšnosti.
K tomuto účelu poskytne držitel rozhodnutí o registraci příslušnému orgánu nejméně šest měsíců před uplynutím platnosti registrace podle odstavce 1 konsolidovaný seznam dokumentace vztahující se k jakosti, bezpečnosti a účinnosti, včetně veškerých změn zavedených od vydání rozhodnutí o registraci. Příslušný orgán může kdykoliv na žadateli požadovat, aby předložil dokumenty uvedené v seznamu.
3. Jakmile je registrace jednou prodloužena, platí po neomezenou dobu, pokud příslušný orgán nerozhodne na základě oprávněných důvodů týkajících se farmakovigilance o dodatečném pětiletém prodloužení podle odstavce 2.
4. Každá registrace, po jejímž udělení nenásleduje do tří let skutečné uvedení registrovaného veterinárního léčivého přípravku na trh v registrujícím členském státě, pozbývá platnosti.
5. Pokud registrovaný veterinární léčivý přípravek, který byl v předchozím období uveden na trh v registrujícím členském státě, není nadále skutečně přítomen na trhu v uvedeném členském státě po dobu tří po sobě jdoucích let, pozbývá registrace tohoto veterinárního léčivého přípravku platnosti.
6. Příslušný orgán může za výjimečných okolností a z důvodu ochrany lidského zdraví nebo zdraví zvířat udělit výjimky z odstavců 4 a 5. Tyto výjimky musí být řádně odůvodněné.

▼ B*Článek 29*

Registrace nemá vliv na občanskoprávní a trestněprávní odpovědnost výrobce a případně držitele rozhodnutí o registraci.

▼ M1*Článek 30*

Registrace se zamítne, jestliže dokumentace předložená příslušným orgánům neodpovídá článkům 12 až 13d a článku 15.

Registrace se dále zamítne, jestliže je po ověření údajů a dokumentů uvedených v článku 12 a čl. 13 odst. 1 zřejmé, že

- a) poměr rizika a prospěšnosti veterinárního léčivého přípravku není za registrovaných podmínek použití příznivý; pokud se registrace týká veterinárního léčivého přípravku pro zootechnické použití, musí být zvláštní zřetel věnován prospěšnosti pro zdraví a dobré životní podmínky zvířat a bezpečnosti pro spotřebitele; nebo
- b) přípravek nemá léčebný účinek nebo žadatel takový účinek dostatečně nedoložil pro druh zvířete, kterému má být přípravek podáván; nebo

▼ **M1**

- c) kvalitativní nebo kvantitativní složení přípravku neodpovídá deklarovanému; nebo
- d) ochranná lhůta doporučená žadatelem není dostatečně dlouhá, aby zajistila, že potraviny získané od zvířat neobsahují rezidua, která by mohla představovat riziko pro zdraví spotřebitele, nebo není dostatečně odůvodněná; nebo
- e) označení na obalu nebo příbalová informace navrhané žadatelem nejsou v souladu s touto směrnicí; nebo
- f) veterinární léčivý přípravek je nabízen k prodeji pro použití zakázané jinými předpisy Společenství.

Je-li na úrovni Společenství právě přijímán právní rámec, může příslušný orgán zamítnout registraci veterinárního léčivého přípravku, pokud je to nezbytné pro ochranu veřejného zdraví, spotřebitele či zdraví zvířat.

Žadatel nebo držitel rozhodnutí o registraci odpovídá za správnost předložených dokumentů a údajů.

KAPITOLA 4

Postup vzájemného uznávání a decentralizovaný postup*Článek 31*

1. Zřizuje se koordinační skupina pro posuzování veškerých otázek týkajících se registrace veterinárního léčivého přípravku ve dvou nebo více členských státech v souladu s postupy stanovenými v této kapitole. Agentura zajišťuje sekretariát této koordinační skupiny.
2. Koordinační skupina se skládá z jednoho zástupce z každého členského státu jmenovaného na období tří let, které může být prodlouženo. Členové skupiny mohou být doprovázeni odborníky.
3. Koordinační skupina přijme svůj jednací řád, který vstoupí v platnost po vydání příznivého stanoviska Komise. Tento jednací řád se zveřejní.

Článek 32

1. K udělení registrace veterinárního léčivého přípravku ve více než jednom členském státě podá žadatel v těchto členských státech žádost založenou na totožné registrační dokumentaci. Registrační dokumentace obsahuje veškeré administrativní údaje a vědeckou a technickou dokumentaci uvedenou v článcích 12 až 14. Předložené dokumenty obsahují seznam členských států, kterých se žádost týká.

Žadatel požádá jeden členský stát, aby jednal jako referenční členský stát a aby připravil zprávu o hodnocení veterinárního léčivého přípravku podle odstavce 2 nebo 3.

Zpráva o hodnocení případně obsahuje hodnocení pro účely čl. 13 odst. 5 nebo čl. 13a odst. 3.

2. Pokud veterinární léčivý přípravek již byl v okamžiku podání žádosti registrován, uzná dotčený členský stát registraci udělenou referenčním členským státem. Za tímto účelem požádá držitel rozhodnutí o registraci referenční členský stát, aby buď připravil zprávu o hodnocení veterinárního léčivého přípravku, nebo aby v případě potřeby aktualizoval stávající zprávu o hodnocení. Referenční členský stát připraví nebo aktualizuje zprávu o hodnocení do 90 dnů od obdržení platné žádosti. Zpráva o hodnocení společně se schváleným souhrnem údajů o přípravku, označením na obalu a příbalovou informací se zašle dotčeným členským státům a žadateli.

3. V případě, že veterinární léčivý přípravek v okamžiku podání žádosti registrován nebyl, požádá žadatel referenční členský stát, aby

▼ **M1**

připravil návrh zprávy o hodnocení a návrhy souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace. Referenční členský stát připraví uvedené návrhy do 120 dnů od obdržení platné žádosti a zašle je dotčeným členským státům a žadateli.

4. Do 90 dnů od obdržení dokumentů uvedených v odstavcích 2 a 3 schválí dotčené členské státy zprávu o hodnocení, souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalovou informaci a uvědomí o tom referenční členský stát. Referenční členský stát zaznamená shodu všech stran, uzavře postup a vyrozumí o tom žadatele.

5. Každý členský stát, ve kterém byla podána žádost podle odstavce 1, přijme do 30 dnů od potvrzení shody rozhodnutí v souladu se schválenou zprávou o hodnocení, souhrnem údajů o přípravku, označením na obalu a příbalovou informaci.

Článek 33

1. Jestliže ve lhůtě stanovené v čl. 32 odst. 4 nemůže členský stát souhlasit se zprávou o hodnocení, souhrnem údajů o přípravku, označením na obalu a příbalovou informací z důvodů potenciálního závažného rizika pro lidské zdraví či zdraví zvířat nebo pro životní prostředí, předá podrobné odůvodnění svého postoje referenčnímu členskému státu, ostatním dotčeným členským státům a žadateli. Body, na něž je rozdílný názor, se neprodleně předloží koordinační skupině.

Jestliže členský stát, ve kterém byla podána žádost, uplatní důvody uvedené v čl. 71 odst. 1, nepovažuje se nadále za členský stát dotčený touto kapitolou.

2. Komise přijme pokyny, které definují potenciální závažné riziko pro lidské zdraví či zdraví zvířat nebo pro životní prostředí.

3. V rámci koordinační skupiny vynakládají všechny členské státy uvedené v odstavci 1 maximální úsilí k dosažení shody o opatřeních, která je třeba přijmout. Poskytnou žadateli příležitost vyjádřit své stanovisko ústně nebo písemně. Pokud do 60 dnů od sdělení bodů, na něž je rozdílný názor, koordinační skupině dosáhnou členské státy dohody, zaznamená referenční členský stát dohodu, uzavře postup a vyrozumí o tom žadatele. Použije se čl. 32 odst. 5.

4. Pokud členské státy nedosáhnou dohody ve lhůtě 60 dnů, je neprodleně uvědomena agentura s ohledem na uplatnění postupu podle článků 36, 37 a 38. Agentuře se předloží podrobný popis otázek, u nichž nebylo možné dosáhnout dohody, a důvody rozdílných názorů. Žadateli se zašle kopie tohoto uvědomění.

5. Jakmile je žadatel informován, že byla záležitost předložena agentuře, neprodleně předá agentuře kopii informací a dokumentů podle čl. 32 odst. 1 prvního pododstavce.

6. V případě uvedeném v odstavci 4 mohou členské státy, které schválily zprávu o hodnocení, souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalovou informaci referenčního členského státu, na žádost žadatele zaregistrovat veterinární léčivý přípravek, aniž by vyčkaly výsledku postupu podle článku 36. V takovém případě není udělenou registrací dotčen výsledek postupu.

Článek 34

1. Jestliže byly v souladu s články 12 až 14 podány dvě nebo více žádostí o registraci určitého veterinárního léčivého přípravku a členské státy přijaly rozdílná rozhodnutí o registraci veterinárního léčivého přípravku či o jejím pozastavení nebo zrušení, mohou členský stát, Komise nebo držitel rozhodnutí o registraci předložit záležitost Výboru pro veterinární léčivé přípravky (dále jen „výbor“) k uplatnění postupu stanoveného v článcích 36, 37 a 38.

▼ **M1**

2. Členské státy zašlou koordinační skupině, na podporu harmonizace veterinárních léčivých přípravků a zvýšení účinnosti článků 10 a 11, do 30. dubna 2005 seznam veterinárních léčivých přípravků, pro které by měl být vypracován harmonizovaný souhrn údajů o přípravku.

Koordinační skupina se na základě návrhů zaslaných členskými státy shodně na seznamu léčivých přípravků a postoupí jej Komisi.

Léčivé přípravky uvedené na seznamu podléhají odstavci 1 v souladu s časovým rozvrhem vypracovaným ve spolupráci s agenturou.

Komise se ve spolupráci s agenturou a s přihlédnutím k názorům zúčastněných stran dohodne na konečném seznamu a časovém rozvrhu.

Článek 35

1. Členské státy, Komise, žadatel nebo držitel rozhodnutí o registraci ve zvláštních případech, které se týkají zájmů Společenství, předloží záležitost výboru k uplatnění postupu stanoveného v článcích 36, 37 a 38 před tím, než je přijato jakékoliv rozhodnutí o žádosti o registraci nebo o pozastavení či zrušení registrace nebo o jakékoliv jiné změně registrace, která se jeví nutná zejména pro zohlednění informací shromážděných podle hlavy VII.

Dotčený členský stát nebo Komise jasně vymezi otázku, která se předkládá výboru k posouzení, a vyrozumí žadatele nebo držitele rozhodnutí o registraci.

Členský stát a žadatel nebo držitel rozhodnutí o registraci předají výboru veškeré dostupné informace týkající se dané záležitosti.

2. Jestliže se posouzení výborem týká série léčivých přípravků nebo terapeutické skupiny, může agentura omezit postup na určité specifické části registrace.

V tom případě se pro tyto léčivé přípravky použije článek 39, pouze pokud se na ně vztahuje registrační postup uvedený v této kapitole.

Článek 36

1. Odkazuje-li se na postup stanovený v tomto článku, posoudí výbor danou záležitost a vydá odůvodněné stanovisko do 60 dnů ode dne, kdy mu byla záležitost předložena.

V případech předložených výboru v souladu s články 34 a 35 však smí výbor s přihlédnutím k názorům dotčených držitelů rozhodnutí o registraci tuto lhůtu prodloužit až o 90 dnů.

V naléhavých případech se výbor na návrh svého předsedy může dohodnout na kratší lhůtě.

2. K posouzení záležitosti jmenuje výbor jednoho ze svých členů zpravodajem. Výbor může také jmenovat nezávislé odborníky k poradě o zvláštních otázkách. Při jmenování odborníků vymezi výbor jejich úkoly a určí dobu pro jejich splnění.

3. Před vydáním stanoviska poskytne výbor žadateli nebo držiteli rozhodnutí o registraci příležitost podat písemné nebo ústní vysvětlení ve lhůtě, kterou výbor určí.

Ke stanovisku výboru musí být přiložen návrh souhrnu údajů o přípravku pro daný přípravek a návrhy označení na obalu a příbalové informace.

Výbor může v případě potřeby vyzvat jakoukoliv jinou osobu, aby mu poskytla informace o projednávané záležitosti.

Výbor může pozastavit běh lhůty uvedené v odstavci 1, aby umožnil žadateli či držiteli rozhodnutí o registraci připravit vysvětlení.

▼ M1

4. Agentura neprodleně vyrozumí žadatele nebo držitele rozhodnutí o registraci, pokud výbor dojde ke stanovisku, že

- žádost nesplňuje kritéria pro registraci nebo
- souhrn údajů o přípravku navržený žadatelem nebo držitelem rozhodnutí o registraci podle článku 14 by měl být změněn nebo
- registrace by měla být udělena podmíněně s ohledem na podmínky, které jsou považovány za podstatné pro bezpečné a účinné použití veterinárního léčivého přípravku včetně farmakovigilance, nebo
- registrace by měla být pozastavena, změněna nebo zrušena.

Do 15 dnů od obdržení stanoviska může žadatel nebo držitel rozhodnutí o registraci písemně oznámit agentuře svůj úmysl požádat o přezkoumání stanoviska. V takovém případě předá agentuře podrobné odůvodnění této žádosti do 60 dnů od obdržení stanoviska.

Do 60 dnů od obdržení odůvodnění žádosti přezkoumá výbor své stanovisko v souladu s čl. 62 odst. 1 čtvrtým pododstavcem nařízení (ES) č. 726/2004. Důvody pro dosažené závěry se připojí ke zprávě o hodnocení uvedené v odstavci 5 tohoto článku.

5. Do 15 dnů od obdržení konečného stanoviska výboru předá agentura toto stanovisko členským státům, Komisi a žadateli nebo držiteli rozhodnutí o registraci společně se zprávou popisující hodnocení veterinárního léčivého přípravku a uvádějící důvody pro závěry výboru.

V případě stanoviska ve prospěch udělení nebo zachování registrace se ke stanovisku přiloží následující dokumenty:

- a) návrh souhrnu údajů o přípravku podle článku 14; tento návrh podle potřeby zohlední rozdíly ve veterinárních podmínkách v členských státech,
- b) veškeré podmínky ovlivňující registraci ve smyslu odstavce 4,
- c) podrobnosti o veškerých doporučených podmínkách nebo omezeních s ohledem na bezpečné a účinné použití veterinárního léčivého přípravku a
- d) návrhy označení na obalu a příbalové informace.

Článek 37

Do 15 dnů od obdržení stanoviska připraví Komise s přihlédnutím k právu Společenství návrh rozhodnutí k dané žádosti.

Pokud návrh rozhodnutí předpokládá udělení registrace, přiloží se k němu dokumenty uvedené v čl. 36 odst. 5 druhém pododstavci.

Pokud návrh rozhodnutí výjimečně není v souladu se stanoviskem agentury, připojí Komise rovněž podrobné odůvodnění těchto rozdílů.

Návrh rozhodnutí se předá členským státům a žadateli nebo držiteli rozhodnutí o registraci.

▼ B*Článek 38***▼ M1**

1. Komise přijme konečné rozhodnutí postupem podle čl. 89 odst. 3 do 15 dnů od ukončení tohoto postupu.

▼ B

2. Jednací řád stálého výboru zřízeného čl. 89 odst. 1 se upraví tak, aby bylo přihlédnuto k úkolům, které jsou mu přiděleny v této kapitole.

Tyto úpravy zahrnují:

- s výjimkou případů uvedených ve třetím pododstavci článku 37 se stanovisko stálého výboru vydá písemně,

▼ M1

- členské státy mají 22 dnů na podání svých písemných připomínek k návrhu rozhodnutí Komise. Má-li však být rozhodnutí přijato neodkladně, může předseda stanovit kratší lhůtu podle stupně naléhavosti. Tato lhůta nesmí být kratší než pět dnů, pokud nejde o výjimečné okolnosti,
- členské státy mají možnost písemně požádat, aby byl návrh rozhodnutí projednán na plenární schůzi stálého výboru.

▼ B

Pokud písemné připomínky členského státu podle názoru Komise vyvolávají důležité nové otázky vědecké nebo technické povahy, kterými se stanovisko agentury nezabývalo, pozastaví předseda postup a vrátí agentuře k dalšímu zvážení.

Prováděcí opatření pro tento odstavec přijme Komise postupem podle čl. 89 odst. 2.

▼ M1

3. Rozhodnutí podle odstavce 1 je určeno všem členským státům a sdělí se pro informaci držiteli rozhodnutí o registraci nebo žadateli. Dotčené členské státy a referenční členský stát do 30 dnů od oznámení rozhodnutí buď udělí, nebo zruší registraci, nebo provedou veškeré změny registrace nezbytné pro dosažení souladu s rozhodnutím, a přitom na rozhodnutí odkáží. Informují o tom Komisi a agenturu.

▼ B*Článek 39*

1. Jakákoliv žádost držitele rozhodnutí o registraci o změnu registrace, která byla udělena podle ustanovení této kapitoly, se předloží všem členským státům, které daný veterinární léčivý přípravek dříve zaregistrovaly.

▼ M4**▼ M5**

Komise přijme tato opatření formou prováděcího nařízení. Toto opatření, jež má za účel změnit jiné než podstatné prvky této směrnice jejím doplněním, se přijímá regulativním postupem s kontrolou podle čl. 89 odst. 2a.

▼ B

2. Postup uvedený v článcích 36, 37 a 38 se použije obdobně pro změny registrace v případě arbitráže předložené Komisi.

Článek 40

1. Pokud se členský stát domnívá, že pro ochranu zdraví lidí nebo zvířat nebo životního prostředí je nutná změna registrace udělené v souladu s ustanoveními této kapitoly, nebo že je nutné pozastavení či zrušení registrace, předloží tento členský stát neprodleně záležitost agentuře k uplatnění postupů stanovených v článcích 36, 37 a 38.

2. Aniž jsou dotčena ustanovení článku 35, může členský stát ve výjimečných případech, kdy je pro ochranu zdraví lidí nebo zvířat nebo životního prostředí nezbytné rychlé opatření, až do přijetí konečného rozhodnutí pozastavit uvádění na trh a používání daného veterinárního léčivého přípravku na svém území. Nejpozději následující pracovní den informuje Komisi a ostatní členské státy o důvodech svého jednání.

Článek 41

Články 39 a 40 se použijí obdobně na veterinární léčivé přípravky zaregistrované členskými státy před 1. lednem 1995 na základě stanoviska výboru vydaného podle článku 4 směrnice 87/22/EHS.

▼B*Článek 42*

1. Agentura zveřejní výroční zprávu o uplatňování postupů uvedených v této kapitole a předá tuto zprávu pro informaci Evropskému parlamentu a Radě.

▼M1

2. Nejméně každých deset let zveřejní Komise zprávu o zkušenostech získaných na základě postupů stanovených v této kapitole a navrhne veškeré nezbytné změny ke zlepšení postupů. Komise předloží tuto zprávu Evropskému parlamentu a Radě.

Článek 43

Ustanovení čl. 33 odst. 4, 5 a 6 a články 34 až 38 se nevztahují na homeopatické veterinární léčivé přípravky uvedené v článku 17.

Články 32 až 38 se nevztahují na homeopatické veterinární léčivé přípravky uvedené v čl. 19 odst. 2.

▼B

HLAVA IV

VÝROBA A DOVOZ*Článek 44*

1. Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření, aby výroba veterinárních léčivých přípravků na jejich území podléhala povolení. Toto povolení výroby se vyžaduje i pro veterinární léčivé přípravky určené pro vývoz.

2. Povolení uvedené v odstavci 1 se vyžaduje jak pro úplnou, tak pro dílčí výrobu a pro různé postupy přebalování, balení nebo úpravy balení.

Toto povolení se však nepožaduje pro přípravu, přebalování, změny v balení nebo pro úpravu balení, pokud jsou tyto postupy prováděny pouze za účelem výdeje lékárníky v lékárnách vydávajících léčivé přípravky nebo osobami, kterým bylo v členských státech právními předpisy povoleno takové postupy provádět.

3. Povolení uvedené v odstavci 1 se rovněž požaduje pro dovoz do členského státu ze třetích zemí; tato hlava a článek 83 se na takový dovoz použijí stejně jako na výrobu.

Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření, aby byla k veterinárním léčivým přípravkům, které se dostávají na jejich území ze třetí země a jsou určeny pro jiný členský stát, přiložena kopie povolení uvedeného v odstavci 1.

▼M1

4. Členské státy předají agentuře kopii povolení výroby podle odstavce 1. Agentura vloží tyto informace do databáze Společenství uvedeně v čl. 80 odst. 6.

▼B*Článek 45*

Aby žadatel získal povolení výroby, musí splnit alespoň tyto požadavky:

- a) specifikovat veterinární léčivé přípravky a lékové formy, které mají být vyráběny nebo dováženy, a také místo, kde mají být vyráběny a/nebo kontrolovány;
- b) mít k dispozici pro výrobu nebo dovoz výše uvedených veterinárních léčivých přípravků vhodné a dostatečné prostory, technické vybavení a kontrolní zařízení vyhovující požadavkům právních předpisů, které

▼B

daný členský stát stanoví jak pro výrobu a kontrolu, tak pro skladování přípravků v souladu s článkem 24;

- c) mít k dispozici služby alespoň jedné kvalifikované osoby ve smyslu článku 52.

Žadatel ve své žádosti uvede údaje dokládající splnění výše uvedených požadavků.

Článek 46

1. Příslušný orgán členského státu nevydá povolení výroby, dokud se prostřednictvím šetření provedeného svými zástupci nepřesvědčí o správnosti údajů poskytnutých podle článku 45.
2. Za účelem zajištění souladu s požadavky uvedenými v článku 45 může být povolení podmíněno splněním určitých závazků uložených buď při udělení povolení, nebo později.
3. Povolení platí pouze pro prostory uvedené v žádosti a pro veterinární léčivé přípravky a lékové formy uvedené v téže žádosti.

Článek 47

Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření, aby doba potřebná k udělení povolení výroby nepřekročila 90 dnů ode dne, kdy příslušný orgán obdržel žádost.

Článek 48

Jestliže držitel povolení výroby žádá o změnu kteréhokoliv z údajů uvedených v čl. 45 odst. 1 písm. a) a b), doba potřebná pro vyřízení tohoto požadavku nesmí překročit 30 dnů. Ve výjimečných případech může být tato lhůta prodloužena na 90 dnů.

Článek 49

Příslušný orgán členského státu může od žadatele vyžadovat další informace týkající se údajů předložených podle článku 45 a kvalifikované osoby uvedené v článku 52; pokud příslušný orgán využije tohoto práva, lhůty uvedené v článcích 47 a 48 se pozastaví, dokud nejsou dodány požadované doplňující údaje.

Článek 50

Držitel povolení výroby je povinen alespoň

- a) mít k dispozici pracovníky, kteří splňují požadavky právních předpisů platných v daném členském státě týkající se výroby a kontrol;
- b) zacházet s registrovanými veterinárními léčivými přípravky jen v souladu s právními předpisy daných členských států;
- c) předem oznámit příslušnému orgánu jakékoliv zamýšlené změny kteréhokoliv z údajů předložených podle článku 45; příslušný orgán musí být v každém případě okamžitě informován, pokud je kvalifikovaná osoba uvedená v článku 52 neočekávaně nahrazena;
- d) umožnit zástupcům příslušného orgánu daného členského státu kdykoli přístup do svých prostor;
- e) umožnit kvalifikované osobě uvedené v článku 52 vykonávat své povinnosti, například jí dát k dispozici veškerá potřebná zařízení;

▼M1

- f) dodržovat zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi pro léčivé přípravky a používat jako výchozí suroviny jen účinné látky, které

▼ M1

byly vyrobeny v souladu s podrobnými pokyny pro správnou výrobní praxi pro výchozí suroviny.

▼ B

g) uchovávat podrobné záznamy o veškerých jím dodávaných veterinárních léčivých přípravcích, včetně vzorků, v souladu s právními předpisy zemí, pro které jsou přípravky určeny. Ohledně každé transakce, ať jde o transakci prováděnou za úplatu či nikoliv, se zaznamenávají alespoň tyto informace:

- datum,
- název veterinárního léčivého přípravku,
- dodané množství,
- jméno a adresa příjemce,
- číslo šarže.

Tyto záznamy se uchovávají k dispozici pro účely inspekce příslušnými orgány po dobu nejméně tří let.

▼ M1*Článek 50a*

1. Pro účely této směrnice zahrnuje výroba účinných látek používaných jako výchozí suroviny jak úplnou, tak dílčí výrobu nebo dovoz účinné látky používané jako výchozí surovina ve smyslu části 2 oddílu C přílohy I a různé procesy rozdělování, balení nebo úpravy balení před jejich začleněním do veterinárního léčivého přípravku, včetně přebalování a přeznačování, které provádí distributor výchozích surovin.

▼ M5

2. Komise přijme veškeré změny potřebné pro přizpůsobení odstavce 1 s ohledem na vědecký a technický pokrok.

Tato opatření, jež mají za účel změnit jiné než podstatné prvky této směrnice, se přijímají regulativním postupem s kontrolou podle čl. 89 odst. 2a.

▼ B*Článek 51***▼ M5**

Zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi pro veterinární léčivé přípravky podle čl. 50 písm. f) přijme Komise formou směrnice určené členským státům. Tato opatření, jež mají za účel změnit jiné než podstatné prvky této směrnice jejím doplněním, se přijímají regulativním postupem s kontrolou podle čl. 89 odst. 2a.

▼ B

Podrobné pokyny v souladu s uvedenými zásadami Komise zveřejní a v případě potřeby pozmění tak, aby bylo přihlédnuto k vědeckému a technickému pokroku.

▼ M1

Zásady správné výrobní praxe pro výrobu účinných látek používaných jako výchozí suroviny podle čl. 50 písm. f) se přijímají ve formě podrobných pokynů.

Komise také zveřejní pokyny pro formu a obsah povolení uvedeného v čl. 44 odst. 1, pro zprávy uvedené v čl. 80 odst. 3 a pro formu a obsah osvědčení správné výrobní praxe uvedeného v čl. 80 odst. 5.

▼ B*Článek 52*

1. Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření, aby měl držitel povolení výroby trvale a nepřetržitě k dispozici služby nejméně jedné kvalifikované osoby, která splňuje podmínky stanovené v článku 53

▼B

a která je odpovědná zejména za plnění povinností vymezených v článku 55.

2. Jestliže držitel povolení splňuje osobně podmínky stanovené v článku 53, může převzít odpovědnost podle odstavce 1 sám.

*Článek 53***▼M1**

1. Členské státy zajistí, aby kvalifikovaná osoba uvedená v čl. 52 odst. 1 splňovala podmínky kvalifikace stanovené v odstavcích 2 a 3.

▼B

2. Kvalifikovaná osoba musí být držitelem diplomu, osvědčení nebo jiného dokladu o dosažené kvalifikaci udělovaného při ukončení vysokoškolského studia nebo studia uznaného daným členským státem za rovnocenné, zahrnujícího alespoň čtyři roky teoretické a praktické výuky v jednom z následujících vědních oborů: farmacie, lékařství, veterinární lékařství, chemie, farmaceutická chemie a technologie, biologie.

Minimální doba trvání vysokoškolského studia může však být tři a půl roku, pokud po studiu následuje období teoretického a praktického výcviku trvajícího alespoň jeden rok a zahrnujícího výcvikové období alespoň šesti měsíců v lékárně otevřené pro veřejnost, ukončeného zkouškou na vysokoškolské úrovni.

Pokud v členském státě existují současně dvě vysokoškolská studia nebo dvě studia státem uznaná za rovnocenná a pokud jedno z nich trvá čtyři roky a druhé tři roky, splňuje podmínku trvání uvedenou ve druhém pododstavci i tříleté studium vedoucí k diplomu, osvědčení nebo jinému dokladu o dosažení kvalifikace udělovanému při ukončení vysokoškolského studia nebo studia uznaného za rovnocenné, pokud jsou diplomy, osvědčení nebo jiné doklady o dosažení kvalifikace udělované při ukončení obou studií uznávány daným státem za rovnocenné.

Studium musí zahrnovat teoretickou a praktickou výuku alespoň těchto základních předmětů:

- aplikovaná fyzika,
- obecná a anorganická chemie,
- organická chemie,
- analytická chemie,
- farmaceutická chemie včetně analýzy léčivých přípravků,
- obecná a aplikovaná biochemie (lékařská),
- fyziologie,
- mikrobiologie,
- farmakologie,
- farmaceutická technologie,
- toxikologie,
- farmakognosie (výuka složení a účinků přírodních účinných látek rostlinného a živočišného původu).

Výuka těchto předmětů by měla být natolik vyvážená, aby umožnila dané osobě plnit povinnosti uvedené v článku 55.

Pokud některé diplomy, osvědčení nebo jiné doklady o dosažení kvalifikace uvedené v prvním pododstavci nespĺňují kritéria stanovená v tomto odstavci, příslušný orgán členského státu se ujistí, že daná osoba prokazuje, že má v daných předmětech znalosti požadované pro výrobu a kontrolu veterinárních léčivých přípravků.

▼B

3. Kvalifikovaná osoba musí mít alespoň dvouletou praktickou zkušenost v jednom nebo více podnicích, které mají povolení výroby léčivých přípravků, v oboru kvalitativní analýzy léčivých přípravků, kvantitativní analýzy účinných látek a zkoušení a kontrol nezbytných k zajištění jakosti veterinárních léčivých přípravků.

Délka praktické zkušenosti může být zkrácena o jeden rok, pokud vysokoškolské studium trvá alespoň pět let, a o rok a půl, pokud studium trvá alespoň šest let.

*Článek 54***▼M1**

1. Osoba vykonávající v členském státě činnosti osoby uvedené v čl. 52 odst. 1 ke dni, kdy se stala použitelnou směrnice 81/851/EHS, aniž by splňovala článek 53, je oprávněna pokračovat ve Společenství ve výkonu těchto činností.

▼B

2. Držitel diplomu, osvědčení nebo jiného dokladu o dosažení kvalifikace udělovaného při ukončení vysokoškolského studia nebo studia uznaného daným členským státem za rovnocenné ve vědním oboru, který mu umožňuje vykonávat činnost osoby uvedené v článku 52 v souladu s právními předpisy daného státu, může, jestliže zahájil studium před 9. říjnem 1981, být považován za způsobilého vykonávat v daném státě povinnosti osoby uvedené v článku 52 za předpokladu, že před 9. říjnem 1991 vykonával alespoň po dobu dvou let v jednom nebo více podnicích, kterým bylo uděleno povolení výroby, následující činnosti: dozor při výrobě a/nebo kvalitativní a kvantitativní analýzy účinných látek a zkoušení a kontroly nezbytné k zajištění jakosti léčivých přípravků, a to pod přímým dohledem osoby uvedené v článku 52.

Jestliže daná osoba získala praktické zkušenosti uvedené v prvním pododstavci před 9. říjnem 1971, požaduje se, aby bezprostředně před vykonáváním těchto činností ukončila další jednoletou praktickou zkušenost v souladu s podmínkami uvedenými v prvním pododstavci.

Článek 55

1. Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření, aby kvalifikovaná osoba uvedená v článku 52, aniž je dotčen její vztah k držiteli povolení výroby, byla v souvislosti s postupy uvedenými v článku 56 odpovědná za zabezpečení toho, aby

a) v případě veterinárních léčivých přípravků vyráběných v daném členském státě byla každá šarže veterinárních léčivých přípravků vyrobena a kontrolována v souladu s právními předpisy platnými v daném členském státě a v souladu s požadavky registrace;

▼M1

b) v případě veterinárních léčivých přípravků pocházejících ze třetích zemí, bez ohledu na to, zda byl přípravek vyroben ve Společenství, byla každá dovezená výrobní šarže podrobena v členském státě úplné kvalitativní analýze, kvantitativní analýze alespoň všech účinných látek a všem dalším zkouškám nebo kontrolám nezbytným k zajištění jakosti veterinárních léčivých přípravků v souladu s požadavky registrace.

▼B

Šarže veterinárních léčivých přípravků, které byly podrobeny takovémuto kontrolám v členském státě, jsou při uvedení na trh v jiném členském státě osvobozeny od kontrol, pokud jsou k nim připojeny protokoly o kontrole podepsané kvalifikovanou osobou.

2. Pokud byla v případě veterinárních léčivých přípravků dovážených ze třetí země Společenstvím učiněna s vyvážející zemí příslušná ujednání zaručující, že výrobce léčivého přípravku uplatňuje standardy správné výrobní praxe, které jsou přinejmenším rovnocenné standardům

▼B

stanoveným Společenstvím, a že kontroly uvedené v odst. 1 písm. b) jsou prováděny ve vyvážející zemi, může být kvalifikovaná osoba zproštěna odpovědnosti za provedení takových kontrol.

3. Ve všech případech, a zejména, jsou-li veterinární léčivé přípravky propouštěny k prodeji, osvědčí kvalifikovaná osoba v registru nebo v rovnocenném dokumentu stanoveném k tomuto účelu, že každá výrobní šarže odpovídá ustanovením tohoto článku; uvedený registr nebo rovnocenný dokument se průběžně aktualizuje podle prováděných činností a je k dispozici zástupcům příslušného orgánu po dobu stanovenou předpisy daného členského státu, v každém případě nejméně po dobu pěti let.

Článek 56

Členské státy zajistí plnění povinností kvalifikovaných osob uvedených v článku 52 buď prostřednictvím odpovídajících správních opatření nebo tím, že takové osoby podřídí profesnímu kodexu.

Členské státy mohou stanovit, že se funkce takové osoby v případě zahájení správního nebo disciplinárního řízení proti ní pro zanedbání jejích povinností pozastavuje.

Článek 57

Ustanovení této hlavy jsou použitelná také pro homeopatické léčivé přípravky.

HLAVA V

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE*Článek 58*

1. ►**M1** S výjimkou léčivých přípravků uvedených v čl. 17 odst. 1 musí příslušné orgány schválit vnitřní obal a vnější obal veterinárních léčivých přípravků. Na obalu musí být vyznačeny následující informace, které musí odpovídat informacím a dokumentům předloženým podle článků 12 až 13d a souhrnu údajů o přípravku a musí být vyznačeny čitelně: ◀

▼M1

- a) název léčivého přípravku, za kterým následuje jeho síla a léková forma. Běžný název musí být uveden, jestliže léčivý přípravek obsahuje pouze jednu účinnou látku a jeho název je vymyšlený;
- b) kvalitativně a kvantitativně vyjádřený obsah účinných látek v jednotce dávky nebo podle podávané formy v daném objemu či hmotnosti, za použití jejich běžných názvů;

▼B

- c) číslo výrobní šarže;
- d) číslo registrace;

▼M1

- e) jméno a trvalé bydliště nebo firma a sídlo držitele rozhodnutí o registraci a případně jím jmenovaného zástupce;
- f) druh zvířat, pro který je veterinární léčivý přípravek určen; způsob a v případě potřeby cesta podání. Musí být k dispozici prostor k vyznačení předepsaného dávkování;
- g) ochranná lhůta pro veterinární léčivé přípravky určené zvířatům, která jsou určena k produkci potravin, pro všechny dotčené druhy zvířat a pro všechny dotčené potraviny (maso a droby, vejce, mléko, med), včetně těch, pro které je ochranná lhůta rovna nule;

▼ B

- h) srozumitelně uvedené datum ukončení použitelnosti;
- i) v případě potřeby zvláštní opatření pro skladování;

▼ M1

- j) zvláštní opatření týkající se odstraňování nepoužitých léčivých přípravků nebo případně odpadu z veterinárních léčivých přípravků a odkaz na veškeré vhodné zavedené sběrné systémy;

▼ B

- k) v případě potřeby údaje, které musí být uvedeny podle čl. 26 odst. 1;

▼ M1

- l) slova „pouze pro léčbu zvířat“; nebo, jde-li o léčivé přípravky uvedené v článku 67, slova „pouze pro léčbu zvířat – výdej pouze na veterinární předpis“.

▼ B

2. Léková forma a obsah vyjádřený jako hmotnost, objem nebo počet dávek může být uveden pouze na vnějším obalu.
3. Na údaje uvedené v odst. 1 písm. b) se, pokud jde o kvalitativní a kvantitativní složení veterinárních léčivých přípravků s ohledem na účinné látky, vztahují ustanovení přílohy 1 části 1 oddílu A.
4. Údaje uvedené v odst. 1 písm. f) až l) se na vnějším a vnitřním obalu léčivých přípravků uvádějí v jazyce nebo jazycích země, ve které jsou uváděny na trh.

▼ M1

5. V případě léčivých přípravků registrovaných podle nařízení (ES) č. 726/2004 mohou členské státy povolit nebo vyžadovat, aby na vnějším obalu byly uvedeny dodatečné informace týkající se distribuce, držení, prodeje nebo případných bezpečnostních opatření, pokud takové informace nejsou v rozporu s právem Společenství nebo podmínkami registrace a nejedná se o texty propagační povahy.

Tyto doplňující informace musí být uvedeny v rámečku s modrým ohraničením, aby byly zřetelně ohraničeny od informací uvedených v odstavci 1.

▼ B*Článek 59***▼ M1**

1. Údaje uvedené v čl. 58 odst. 1 prvním odstavci se v případě ampulí uvádějí na vnějším obalu. Na vnitřním obalu jsou však nezbytné pouze následující údaje:

▼ B

- název veterinárního léčivého přípravku,
- množství účinných látek,
- cesta podání,
- číslo výrobní šarže,
- datum použitelnosti,
- slova „pouze pro léčbu zvířat“.

▼ M1

2. V případě malých jednodávkových vnitřních obalů jiných než ampule, na kterých není možné uvádět údaje uvedené v odstavci 1, se požadavky čl. 58 odst. 1, 2 a 3 vztahují pouze na vnější obal.
3. Údaje uvedené v odst. 1 třetí a šesté odrážce musí být na vnějším obalu a na vnitřním obalu léčivých přípravků uvedeny v jazyce či jazycích země, ve které je přípravek uváděn na trh.

▼ M1*Článek 60*

Pokud neexistuje vnější obal, musí být veškeré údaje, které mají být uvedeny na tomto obalu podle článků 58 a 59, uvedeny na vnitřním obalu.

▼ B*Článek 61***▼ M1**

1. Příložením příbalové informace k balení veterinárních léčivých přípravků je povinné, pokud nejsou veškeré informace požadované tímto článkem uvedeny na vnitřním a vnějším obalu. Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření, aby se příbalová informace týkala výlučně veterinárního léčivého přípravku, ke kterému je přiložena. Příbalová informace musí být sepsána způsobem, který je srozumitelný široké veřejnosti, a v úředním jazyce či jazycích členského státu, ve kterém je léčivý přípravek uváděn na trh.

Prvního pododstavce není překážkou k tomu, aby byla příbalová informace napsána v několika jazycích, pokud jsou informace uvedené v příbalové informaci ve všech jazycích shodné.

Příslušné orgány mohou v případě zvláštních veterinárních léčivých přípravků zprostit povinnosti uvádět některé údaje na obalech a v příbalové informaci a povinnosti vyhotovit příbalovou informaci v úředním jazyce nebo jazycích členského státu, ve kterém je výrobek uváděn na trh, pokud je přípravek určen k tomu, aby jej podával pouze veterinární lékař.

2. Příbalové informace schvalují příslušné orgány. Příbalové informace musí obsahovat alespoň následující údaje, v uvedeném pořadí, které musí odpovídat údajům a dokumentaci předloženým podle článků 12 až 13d a schválenému souhrnu údajů o přípravku.

- a) jméno a trvalé bydliště nebo firma a sídlo držitele rozhodnutí o registraci a výrobce a případně zástupce držitele rozhodnutí o registraci;
- b) název veterinárního léčivého přípravku, za kterým následuje jeho síla a léková forma. Běžný název musí být uveden, jestliže léčivý přípravek obsahuje pouze jednu účinnou látku a jeho název je vymyšlený. Jde-li o veterinární léčivý přípravek registrovaný v dotyčných členských státech postupem podle článků 31 až 43 pod různými názvy, uvede se seznam všech názvů registrovaných v jednotlivých členských státech;

▼ B

- c) léčebné indikace;
- d) kontraindikace a nežádoucí účinky, pokud jsou tyto údaje nutné pro použití veterinárního léčivého přípravku;
- e) druh zvířat, pro které je veterinární léčivý přípravek určen, dávkování u jednotlivých druhů, způsob a cesta podání a informace o správném podávání, pokud jsou potřeba;
- f) u veterinárních léčivých přípravků podávaných zvířatům určeným k produkci potravin ochranná lhůta, a to i pokud je rovna nule;
- g) v případě potřeby zvláštní opatření pro skladování;
- h) v případě potřeby údaje, které musejí být uvedeny podle čl. 26 odst. 1;
- i) v případě potřeby zvláštní opatření pro odstraňování nepoužitých léčivých přípravků nebo odpadu z léčivých přípravků.

▼ M1

▼ M1*Článek 62*

Pokud není tato hlava dodržována a výzva adresovaná dotčené osobě je bez účinku, smějí příslušné orgány členského státu registraci pozastavit nebo zrušit.

▼ B*Článek 63*

Ustanoveními této hlavy nejsou dotčeny požadavky členských států týkající se podmínek pro dodávky veřejnosti, uvádění cen na veterinárních léčivých přípravcích a práv průmyslového vlastnictví.

Článek 64

1. Homeopatické veterinární léčivé přípravky se, aniž je dotčen odstavec 2, označují v souladu s ustanoveními této hlavy a na obalu se jasně a čitelně označují slovy „homeopatický veterinární léčivý přípravek“.

▼ M1

2. Kromě zřetelného uvedení slov „homeopatický veterinární léčivý přípravek bez schválených léčebných indikací“; musí být v údajích na obalu a případně v příbalové informaci homeopatických veterinárních léčivých přípravků uvedených v čl. 17 odst. 1 uvedeny následující, a žádné další informace:

— vědecký název základní látky či základních látek, za kterým následuje stupeň ředění s užitím symbolů lékopisu použitého podle čl. 1 bodu 8. Je-li homeopatický veterinární léčivý přípravek složen ze dvou nebo více základních látek, mohou být vědecké názvy základních látek v označení na obalech doplněny vymyšleným názvem,

▼ B

- jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci, případně výrobce,
- způsob podání a v případě nutnosti cesta podání,
- srozumitelně uvedené datum ukončení použitelnosti (měsíc, rok),
- léková forma,
- obsah prodejního balení,
- v případě potřeby zvláštní opatření pro skladování,
- cílové druhy zvířat,
- zvláštní upozornění, pokud je pro léčivý přípravek nezbytné,
- číslo výrobní šarže,
- číslo registrace.

▼ M1

HLAVA VI

DRŽENÍ, DISTRIBUCE A VÝDEJ VETERINÁRNÍCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ**▼ B***Článek 65*

1. Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření, aby distribuce veterinárních léčivých přípravků podléhala držení povolení a aby doba nutná pro vydání tohoto povolení nepřekročila 90 dnů ode dne, kdy příslušný orgán obdržel žádost.

Členské státy mohou vyloučit dodávky malých množství veterinárních léčivých přípravků od jednoho maloobchodního dodavatele druhému z oblasti působnosti definice distribuce.

▼ B

2. K získání povolení distribuce musí mít žadatel technicky způsobilé pracovníky a vhodné a dostatečné prostory splňující požadavky stanovené v příslušném členském státě pro skladování veterinárních léčivých přípravků a zacházení s nimi.

3. Držitel povolení distribuce musí mít povinnost uchovávat podrobné záznamy. O každé operaci s obdrženými nebo odeslanými léčivými přípravky se zaznamenávají alespoň tyto informace:

- a) datum;
- b) přesná identifikace veterinárního léčivého přípravku;
- c) číslo výrobní šarže, datum použitelnosti;
- d) obdržené nebo odeslané množství;
- e) jméno a adresa dodavatele nebo příjemce.

Nejméně jedenkrát ročně se provede podrobná kontrola ke srovnání obdržených a odeslaných dodávek léčivých přípravků se zásobami, které jsou aktuálně na skladě, a zaznamenají se veškeré nesrovnalosti.

Tyto záznamy se uchovávají k dispozici příslušným orgánům pro účely inspekce po dobu nejméně tří let.

▼ M1

3a. Držitel povolení k distribuci musí mít pohotovostní plán zajišťující účinné provedení jakéhokoli stažení přípravků z trhu nařízeného příslušnými orgány nebo prováděného ve spolupráci s výrobcem daného veterinárního léčivého přípravku nebo s držitelem rozhodnutí o registraci.

▼ B

4. Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření, aby distributoři dodávali veterinární léčivé přípravky pouze osobám, které mají povolení provozovat maloobchodní činnosti v souladu s článkem 66, nebo jiným osobám, které jsou v souladu s právními předpisy oprávněny od distributorů veterinární léčivé přípravky získávat.

▼ M1

5. Každý distributor, který není držitelem rozhodnutí o registraci a který dováží přípravek z jiného členského státu, oznámí držiteli rozhodnutí o registraci a příslušnému orgánu v členském státě, do kterého bude přípravek dovážen, svůj záměr jej dovážet. Jde-li o přípravky, které nebyly registrovány podle nařízení (ES) č. 726/2004, nejsou oznámením příslušnému orgánu dotčeny další postupy stanovené v právních předpisech daného členského státu.

▼ B*Článek 66*

1. Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření, aby maloobchodní dodávky veterinárních léčivých přípravků byly prováděny pouze osobami, které jsou oprávněny takové operace provádět na základě právních předpisů příslušného členského státu.

▼ M1

2. Každá osoba, která je podle odstavce 1 oprávněna dodávat veterinární léčivé přípravky, je povinna vést podrobné záznamy týkající se veterinárních léčivých přípravků, které mohou být dodávány pouze na předpis, a pro každou příjmovou nebo výdejní operaci musí být zaznamenány následující informace:

▼ B

- a) datum;
- b) přesná identifikace veterinárního léčivého přípravku;
- c) číslo výrobní šarže;
- d) obdržené nebo odeslané množství;

▼ B

- e) jméno a adresa dodavatele nebo příjemce;
- f) případně jméno a adresa veterinárního lékaře vystavujícího předpis a kopie předpisu.

Nejméně jedenkrát ročně se provede podrobná kontrola ke srovnání obdržných a odeslaných dodávek léčivých přípravků se zásobami, které jsou aktuálně na skladě, a zaznamenají se veškeré nesrovnalosti.

▼ M1

Tyto záznamy musí být uchovávány k dispozici příslušným orgánům pro účely inspekce po dobu pěti let.

3. Členské státy mohou na svých územích povolit, aby veterinární léčivé přípravky, které jsou určeny pro zvířata určená k produkci potravin a pro které je vyžadován veterinární předpis, byly dodávány osobami pro tento účel schválenými, které zajistí záruky s ohledem na kvalifikaci, vedení záznamů a podávání zpráv v souladu s vnitrostátními právními předpisy, nebo pod jejich dozorem. Členské státy oznámí Komisi odpovídající ustanovení vnitrostátních právních předpisů. Toto ustanovení se nevztahuje na dodávání veterinárních léčivých přípravků pro perorální či parenterální léčbu bakteriálních infekcí.

▼ B*Článek 67***▼ M1**

Aniž jsou dotčena přísnější pravidla Společenství či vnitrostátní pravidla, která se týkají výdeje veterinárních léčivých přípravků a v zájmu ochrany lidského zdraví a zdraví zvířat se pro výdej následujících veterinárních léčivých přípravků veřejnosti vyžaduje veterinární předpis:

▼ B

- a) přípravků, jejichž dodávky nebo používání podléhají úředním omezením, jako jsou
 - omezení vyplývající z provádění příslušných úmluv Organizace spojených národů o omamných a psychotropních látkách,
 - omezení používání veterinárních léčivých přípravků vyplývající z právních předpisů Společenství;

▼ M5

- aa) veterinární léčivé přípravky pro zvířata, která jsou určena k produkci potravin.

Členské státy však mohou z tohoto požadavku udělit výjimky v souladu s kritérii stanovenými Komisí. Stanovení těchto kritérií, která jsou opatřeními, jež má za účel změnit jiné než podstatné prvky této směrnice jejím doplněním, se přijímá regulativním postupem s kontrolou podle čl. 89 odst. 2a.

Členské státy mohou nadále používat vnitrostátní předpisy až do

- i) dne použitelnosti rozhodnutí přijatého v souladu s prvním pododstavcem, nebo
- ii) 1. ledna 2007, pokud takové rozhodnutí nebylo přijato do 31. prosince 2006;

▼ B

- b) přípravků, u nichž musí veterinární lékař přijímat zvláštní opatření, aby se vyvaroval zbytečného rizika pro
 - cílové druhy,
 - osoby podávající přípravek zvířeti,

▼ M1

▼ B

— životní prostředí;

- c) přípravků určených pro léčbu patologických procesů, které vyžadují přesné předchozí stanovení diagnózy nebo jejichž použití může vyvolat účinky, které znesnadňují následná diagnostická nebo léčebná opatření nebo jsou jejich překážkou;

▼ M1

- d) hromadně připravený léčivý přípravek ve smyslu čl. 3 odst. 2 písm. b), který je určen pro zvířata určená k produkci potravin.

Členské státy přijmou veškerá nezbytná opatření, kterými zajistí, aby v případě léčivých přípravků dodávaných pouze na předpis bylo předepsané a dodávané množství omezeno na minimální množství, které je nezbytné pro dané ošetření nebo léčbu.

Předpis musí být dále požadován pro nové veterinární léčivé přípravky, jež obsahují účinnou látku, která je registrována pro použití ve veterinárním léčivém přípravku méně než pět let.

▼ B*Článek 68*

1. Členské státy přijmou veškerá nezbytná opatření, aby veterinární léčivé přípravky nebo látky, které mohou být použity jako veterinární léčivé přípravky a mají anabolické, protinfekční, protiparazitární, protizánětlivé, hormonální nebo psychotropní vlastnosti, vlastnily nebo kontrolovaly pouze osoby, které jsou k tomu oprávněny podle platných vnitrostátních právních předpisů.

2. Členské státy vedou seznam výrobců a osob zajišťujících obchodní operace, které jsou oprávněny vlastnit účinné látky, které mohou být použity pro výrobu veterinárních léčivých přípravků a mají vlastnosti uvedené v odstavci 1. Tyto osoby vedou podrobné záznamy o všech operacích s látkami, které mohou být použity pro výrobu veterinárních léčivých přípravků, a uchovávají tyto záznamy k dispozici příslušným orgánům pro účely inspekce po dobu nejméně tří let.

▼ M5

3. Komise přijme veškeré změny v seznamu látek uvedených v odstavci 1.

Tato opatření, jež mají za účel změnit jiné než podstatné prvky této směrnice, se přijímají regulativním postupem s kontrolou podle čl. 89 odst. 2a.

▼ B*Článek 69***▼ M1**

Členské státy musí zajistit, aby majitelé nebo chovatelé zvířat, která jsou určena k produkci potravin, byli schopni předložit doklad o nákupu, držení a podání veterinárních léčivých přípravků těmto zvířatům po dobu pěti let od jejich podání, včetně případů, kdy bylo zvíře v průběhu tohoto pětiletého období poraženo.

▼ B

Členské státy mohou zejména požadovat uchovávání záznamů poskytujících alespoň následující informace:

- a) datum;
- b) název veterinárního léčivého přípravku;
- c) množství;
- d) jméno a adresu dodavatele léčivého přípravku;
- e) identifikaci ošetřených zvířat.

▼B*Článek 70***▼M1**

Odchylně od článku 9 a aniž je dotčen článek 67, členské státy zajistí, aby si veterinární lékaři, kteří poskytují služby v jiném členském státě, s sebou mohli brát a podávat zvířatům malá množství, nepřekračující jednodenní potřebu, veterinárních léčivých přípravků jiných než imunologických veterinárních léčivých přípravků, které nejsou registrovány pro použití v členském státě, ve kterém jsou poskytovány služby (dále jen „hostitelský členský stát“), jsou-li splněny následující podmínky:

▼B

- a) registrace podle článků 5, 7 a 8 byla udělena příslušnými orgány členského státu, ve kterém je veterinární lékař usazen;
- b) veterinární lékař převáží veterinární léčivé přípravky v původním obalu výrobce;
- c) veterinární léčivé přípravky určené k podání zvířatům určeným k produkci potravin mají shodné kvalitativní a kvantitativní složení účinných látek jako léčivé přípravky registrované podle článků 5, 7 a 8 v hostitelském členském státě;
- d) veterinární lékař poskytující služby v jiném členském státě se seznámí se správnou veterinární praxí uplatňovanou v tomto členském státě a zajistí, aby byla dodržena ochranná lhůta uvedená v označení na obalu daného veterinárního léčivého přípravku, ledaže lze odůvodněně očekávat, že ví o tom, že ke splnění správné veterinární praxe by měla být stanovena delší ochranná lhůta;
- e) veterinární lékař neposkytne veterinární léčivý přípravek majiteli nebo chovateli zvířat ošetřovaných v hostitelském členském státě, pokud to není na základě pravidel hostitelského členského státu přípustné. V takovém případě smí nicméně přípravek poskytnout pouze pro zvířata, která jsou v jeho péči, a pouze v minimálních množstvích nezbytných k dokončení léčby dotčených zvířat;
- f) veterinární lékař vede podrobné záznamy o ošetřovaných zvířatech, stanovené diagnóze, podávaných veterinárních léčivých přípravcích, podávané dávce, délce trvání léčby a použité ochranné lhůtě. Tyto záznamy uchová k dispozici příslušným orgánům hostitelského členského státu pro účely inspekce po dobu nejméně tří let.
- g) převažující typ a množství veterinárních léčivých přípravků, které má veterinární lékař u sebe, obecně nepřesahuje denní potřebu podle správné veterinární praxe.

Článek 71

1. Pokud neexistují zvláštní právní předpisy Společenství o používání imunologických veterinárních léčivých přípravků pro likvidaci a tlumení nálezů zvířat, může členský stát v souladu se svými vnitrostátními právními předpisy zakázat výrobu, dovoz, vlastnictví, prodej, dodávání a/nebo používání imunologických veterinárních léčivých přípravků na celém svém území nebo jeho části, pokud je zjištěno, že

- a) podávání přípravku zvířatům ovlivní provádění vnitrostátního programu pro diagnostiku, tlumení nebo likvidaci nálezů zvířat nebo způsobí obtíže při osvědčování nepřítomnosti kontaminace v živých zvířatech nebo v potravinách nebo dalších produktech získaných z léčených zvířat;
- b) onemocnění, vůči němuž má přípravek navodit imunitu, se v zásadě na daném území nevyskytuje.

▼M1

Členský stát smí pro zrušení registrace podle decentralizovaného postupu uvedeného v člácích 31 až 43 rovněž uplatnit první pododstavec.

▼B

2. Příslušné orgány členských států informují Komisi o všech případech použití odstavce 1.

HLAVA VII

FARMAKOVIGILANCE

Článek 72

1. Členské státy učiní veškerá vhodná opatření, aby podpořily hlášení podezření na nežádoucí účinky veterinárních léčivých přípravků příslušným orgánům.

▼M1

2. Členské státy mohou uložit praktickým veterinárním lékařům a dalším zdravotnickým pracovníkům zvláštní povinnosti týkající se hlášení podezření na výskyt závažných nebo neočekávaných nežádoucích účinků a nežádoucích účinků u člověka.

▼B*Článek 73***▼M1**

Aby členské státy zajistily přijímání vhodných a harmonizovaných regulačních rozhodnutí týkajících se veterinárních léčivých přípravků registrovaných ve Společenství s ohledem na informace získané o podezřeních na výskyt nežádoucích účinků veterinárních léčivých přípravků za běžných podmínek použití, musí provozovat systém veterinární farmakovigilance. Tento systém se využije ke shromažďování informací užitečných pro dozor nad veterinárními léčivými přípravky se zvláštním zřetelem k nežádoucím účinkům u zvířat a u lidí ve vztahu k použití veterinárních léčivých přípravků a k vědeckému hodnocení takových informací.

▼B

Takové informace se porovnávají s údaji o objemu prodaných a předepsaných veterinárních léčivých přípravků.

▼M1

Členské státy zajistí, aby byly vhodné informace shromážděné pomocí tohoto systému předávány ostatním členským státům a agentuře. Informace se zaznamenávají v databázi uvedené v čl. 57 odst. 1 druhém pododstavci písm. k) nařízení (ES) č. 726/2004 a musí být trvale přístupné všem členským státům a bez prodlení veřejnosti.

▼B

V rámci tohoto systému se také vezmou v úvahu všechny dostupné informace o chybějícím očekávaném účinku, používání mimo rozsah rozhodnutí o registraci, sledování dostatečnosti ochranné lhůty a o možných problémech pro životní prostředí, které vznikají v důsledku použití přípravku, které jsou vykládány v souladu s pokyny Komise uvedenými v čl. 77 odst. 1 a které mohou mít vliv na hodnocení jeho prospěšnosti a rizik.

▼M1*Článek 73a*

Řízení zdrojů určených na činnosti spojené s farmakovigilancí, provozem informačních sítí a dozorem nad trhem musí být pod trvalou kontrolou příslušných orgánů, aby byla zaručena jejich nezávislost.

▼B*Článek 74*

Držitel rozhodnutí o registraci musí mít trvale a nepřetržitě k dispozici příslušně kvalifikovanou osobu odpovědnou za farmakovigilanci.

▼ M1

Tato kvalifikovaná osoba musí mít bydliště ve Společenství a je odpovědná za

▼ B

- a) vytvoření a udržování systému, který zajistí, aby informace o všech podezřeních na nežádoucí účinky hlášené zaměstnancům společnosti, včetně jejich obchodních zástupců, shromažďovány a porovnávány tak, aby byly dostupné alespoň na jednom místě ve Společenství;
- b) vypracování zpráv podle článku 75 pro příslušné orgány v takové formě, která může být stanovena těmito orgány v souladu s pokynem uvedeným v čl. 77 odst. 1;
- c) zajištění toho, aby byla úplně a rychle zodpovězena každá žádost příslušných orgánů o poskytnutí doplňujících informací nezbytných pro hodnocení prospěšnosti a rizik veterinárního léčivého přípravku, včetně poskytnutí informace o objemu prodeje nebo předepisování daného veterinárního léčivého přípravku;
- d) poskytování jakýchkoli dalších informací významných pro hodnocení prospěšnosti a rizik veterinárního léčivého přípravku příslušným orgánům, včetně příslušných informací o poregistračních studiích bezpečnosti.

▼ M1*Článek 75*

1. Držitel rozhodnutí o registraci vede podrobné záznamy o veškerých podezřeních na nežádoucí účinky, které se vyskytnou ve Společenství nebo ve třetí zemi.

Kromě výjimečných okolností se tyto účinky sdělují elektronicky formou zprávy v souladu s pokyny uvedenými v čl. 77 odst. 1.

2. Držitel rozhodnutí o registraci musí zaznamenávat veškerá podezření na výskyt závažných nežádoucích účinků a nežádoucích účinků u člověka, které souvisejí s použitím veterinárních léčivých přípravků, na která je upozorněn, a neprodleně je hlásit příslušnému orgánu členského státu, na jehož území se případ vyskytl, a to do 15 dnů od obdržení informace.

Držitel rozhodnutí o registraci musí rovněž zaznamenávat veškerá podezření na výskyt závažných nežádoucích účinků a nežádoucích účinků u člověka v souvislosti s použitím veterinárních léčivých přípravků, o kterých lze důvodně předpokládat, že mu jsou známy, a neprodleně je hlásit příslušnému orgánu členského státu, na jehož území se případ vyskytl, a to do 15 dnů od obdržení informace.

3. Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby byla veškerá podezření na výskyt závažných neočekávaných nežádoucích účinků nebo nežádoucích účinků u člověka a veškerá podezření na přenos infekčního agens veterinárním léčivým přípravkem, která se vyskytnou na území třetí země, neprodleně hlášena v souladu s pokyny uvedenými v čl. 77 odst. 1 tak, aby byla do 15 dnů od obdržení informace dostupná agentuře a příslušným orgánům členských států, ve kterých je veterinární léčivý přípravek registrován.

4. Odchylně od odstavců 2 a 3 držitel rozhodnutí o registraci také zajistí v případě veterinárních léčivých přípravků, na které se vztahuje směrnice 87/22/EHS, které byly registrovány podle článků 31 a 32 této směrnice nebo které byly předmětem postupů podle článků 36, 37 a 38 této směrnice, aby byla veškerá podezření na závažné nežádoucí účinky a nežádoucí účinky u člověka, které se vyskytnou ve Společenství, hlášena takovým způsobem, aby byla dostupná referenčnímu členskému státu nebo příslušnému orgánu působícímu jako referenční členský stát. Referenční členský stát přebírá odpovědnost za analýzu a následná opatření týkající se takových nežádoucích účinků.

5. Pokud nebyly jako podmínka pro udělení registrace nebo následně, jak je uvedeno v pokynech podle čl. 77 odst. 1, stanoveny jiné požá-

▼ M1

davky, předkládají se zprávy o všech nežádoucích účincích příslušným orgánům ve formě pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti přípravku neprodleně na vyžádání nebo alespoň každých šest měsíců po udělení registrace až do uvedení přípravku na trh. Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti přípravku se také předkládají neprodleně na vyžádání nebo alespoň každých šest měsíců v prvních dvou letech po prvním uvedení přípravku na trh a jednou ročně v následujících dvou letech. Poté se zprávy předkládají každé tři roky nebo neprodleně na vyžádání.

Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti přípravku obsahují vědecké vyhodnocení poměru rizika a prospěšnosti veterinárního léčivého přípravku.

▼ M5

6. Komise může změnit odstavec 5 s ohledem na zkušenosti získané při jeho uplatňování.

Tato opatření, jež mají za účel změnit jiné než podstatné prvky této směrnice, se přijímají regulativním postupem s kontrolou podle čl. 89 odst. 2a.

▼ M1

7. Po udělení registrace může držitel rozhodnutí o registraci požadovat změnu lhůt uvedených v odstavci 5 postupem stanoveným nařízením Komise (ES) č. 1084/2003 ⁽¹⁾.

8. Držitel rozhodnutí o registraci nesmí sdělovat široké veřejnosti informace týkající farmakovigilance v souvislosti se svým registrovaným veterinárním léčivým přípravkem, aniž by je předem nebo současně informoval příslušný orgán.

V každém případě musí držitel rozhodnutí o registraci zajistit, aby takové informace byly poskytovány objektivně a nebyly zavádějící.

Členské státy přijmou nezbytná opatření, kterými zajistí, aby se na držitele rozhodnutí o registraci, který nesplní tyto povinnosti, vztahovaly účinné, přiměřené a odrazující sankce.

▼ B*Článek 76***▼ M1**

1. Agentura ve spolupráci s členskými státy a Komisí zřídí síť pro zpracování údajů k usnadnění výměny farmakovigilančních informací týkajících se veterinárních léčivých přípravků uváděných na trh ve Společenství, aby se všem příslušným orgánům umožnilo současné sdílení informací.

▼ B

2. S využitím sítě uvedené v odstavci 1 členské státy zajistí, aby byly zprávy o podezřeních na závažné nežádoucí účinky a nežádoucí účinky u člověka, které se vyskytly na jejich území, v souladu s pokynem uvedeným v čl. 77 odst. 1 neprodleně poskytnuty agentuře a ostatním členským státům, a to nejpozději do 15 kalendářních dnů od jejich oznámení.

3. Členské státy zajistí, aby byly zprávy o podezřeních na závažné nežádoucí účinky a nežádoucí účinky u člověka, které se vyskytly na jejich území, neprodleně poskytnuty držiteli rozhodnutí o registraci, a to nejpozději do 15 kalendářních dnů od jejich oznámení.

Článek 77

1. Pro usnadnění výměny informací o farmakovigilanci v rámci Společenství vypracuje Komise po konzultaci s agenturou, členskými státy a zainteresovanými stranami pokyn o shromažďování, ověřování

⁽¹⁾ Úř. věst. L 159, 27.6.2003, s. 1.

▼ B

a předkládání zpráv o nežádoucích účincích, včetně technických požadavků na elektronickou výměnu informací z oblasti veterinární farmakovigilance v souladu s mezinárodně uznanou terminologií.

▼ M1

V souladu s těmito pokyny používá držitel rozhodnutí o registraci pro oznamování nežádoucích účinků mezinárodně uznanou veterinární lékařskou terminologii.

Komise zveřejní pokyny, ve kterých jsou zohledněny výsledky mezinárodní harmonizace dosažené v oblasti farmakovigilance.

▼ B

2. Držitel rozhodnutí o registraci a příslušné orgány se pro výkladu definic uvedených v čl. 1 bodech 10 až 16 a zásad popsanych v této hlavě odkazují na pokyn uvedený v odstavci 1.

Článek 78

1. Považuje-li členský stát v důsledku vyhodnocení veterinárních farmakovigilančních údajů za potřebné pozastavit, zrušit či změnit registraci za účelem omezení indikace nebo dostupnosti, úpravy dávkování, doplnění kontraindikace nebo doplnění nového bezpečnostního opatření, neprodleně informuje agenturu, ostatní členské státy a držitele rozhodnutí o registraci.

▼ M1

2. Pokud je pro ochranu lidského zdraví či zdraví zvířat potřebné neodkladné opatření, může daný členský stát pozastavit registraci veterinárního léčivého přípravku za podmínky, že jsou o tom nejpozději následující pracovní den uvědomeny agentura, Komise a ostatní členské státy.

3. Je-li agentura uvědomena v souladu s odstavci 1 a 2, vydá stanovisko co nejdříve, podle naléhavosti záležitosti.

Na základě tohoto stanoviska může Komise požadovat, aby všechny členské státy, ve kterých je veterinární léčivý přípravek uváděn na trh, neprodleně přijaly dočasná opatření.

Konečná opatření se přijímají postupem podle čl. 89 odst. 3.

▼ M5*Článek 79*

Komise přijme veškeré změny, které mohou být nezbytné k aktualizaci článků 72 až 78, aby bylo přihlédnuto k vědeckému a technickému pokroku.

Tato opatření, jež mají za účel změnit jiné než podstatné prvky této směrnice, se přijímají regulativním postupem s kontrolou podle čl. 89 odst. 2a.

▼ B

HLAVA VIII

DOZOR A SANKCE*Článek 80***▼ M1**

1. Příslušný orgán daného členského státu zajistí, aby byly dodržovány právní předpisy pro veterinární léčivé přípravky, a to opakovanými inspekcemi, v případě potřeby i neohlášenými, případně i tím, že si vyžádá, aby Úřední kontrolní laboratoř pro veterinární léčivé přípravky nebo laboratoř určená k tomuto účelu provedla zkoušky vzorků.

Příslušný orgán může též provádět neohlášené inspekce v prostorách výrobců účinných látek používaných jako výchozí suroviny pro veteri-

▼ M1

nární léčivé přípravky nebo v prostorách držitelů rozhodnutí o registraci, kdykoliv má za to, že existují důvody pro podezření na nedodržování článku 51. Tyto inspekce mohou být prováděny také na žádost členského státu, Komise nebo agentury.

K ověření toho, zda údaje předložené za účelem získání osvědčení shody vyhovují monografiím Evropského lékopisu, se může orgán pro standardizaci názvosloví a standardy jakosti ve smyslu Úmluvy týkající se vypracování Evropského lékopisu ⁽¹⁾ (Evropské ředitelství pro jakost léčivých přípravků) obrátit na Komisi nebo agenturu a vyžádat si takovou inspekci, pokud je daná výchozí surovina předmětem monografie Evropského lékopisu.

Příslušný orgán daného členského státu může provádět inspekce u výrobců výchozích surovin na vlastní žádost výrobce.

Takové inspekce provádějí pověřeni zástupci příslušného orgánu, kteří jsou zmocněni

- a) provádět inspekce výrobních nebo obchodních zařízení a jakýchkoliv laboratoří, které držitel rozhodnutí o registraci pověřil úkolem zajistit kontrolní zkoušky podle článku 24,
- b) odebírat vzorky i za účelem provedení nezávislých zkoušek Úřední kontrolní laboratoří pro léčivé přípravky nebo laboratoří určenou k tomuto účelu členskými státy,
- c) prověřovat veškeré dokumenty týkající se předmětu inspekce, s výhradou ustanovení platných v členských státech k 9. říjnu 1981, která omezují toto zmocnění s ohledem na popis způsobu výroby,
- d) provádět inspekce prostor, záznamů a dokumentů držitelů rozhodnutí o registraci nebo jakýchkoliv podniků, které vykonávají činnosti popsané v hlavě VII, a zejména v člancích 74 a 75 uvedené hlavy, jménem držitele rozhodnutí o registraci.

▼ B

2. Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření, aby výrobní postupy používané při výrobě imunologických veterinárních léčivých přípravků byly řádně validovány a aby bylo dosaženo shody mezi jednotlivými šaržemi.

▼ M1

3. Pověřeni zástupci příslušného orgánu podají po každé inspekci uvedené v odstavci 1 zprávu, zda jsou dodržovány zásady a pokyny správné výrobní praxe uvedené v článku 51 nebo případně požadavky stanovené v hlavě VII. Obsah takových zpráv se sdělí výrobcovi nebo držiteli rozhodnutí o registraci, u kterého inspekce proběhla.

4. Aniž jsou dotčeny jakákoliv případná ujednání mezi Společenstvím a třetí zemí, může členský stát, Komise nebo agentura požadovat, aby se výrobce usazený ve třetí zemi podrobil inspekci podle odstavce 1.

5. Pokud inspekce prokáže, že dotčený výrobce dodržuje zásady a pokyny správné výrobní praxe stanovené právními předpisy Společenství, je mu do 90 dnů po inspekci podle odstavce 1 vydáno osvědčení správné výrobní praxe.

Pokud jsou inspekce prováděny na žádost Evropského lékopisu, vydá se případně osvědčení shody s monografií.

6. Členské státy zapíší jimi vydaná osvědčení správné výrobní praxe do databáze Společenství, kterou vede jménem Společenství agentura.

7. Jestliže inspekce podle odstavce 1 vede k závěru, že výrobce nedodržuje zásady a pokyny správné výrobní praxe stanovené právními

⁽¹⁾ Úř. věst. L 158, 25.6.1994, s. 19.

▼ M1

předpisy Společenství, zapíše se tato informace do databáze Společenství podle odstavce 6.

▼ B*Článek 81*

1. Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření, aby držitel rozhodnutí o registraci, a případně držitel povolení výroby, podali důkaz o kontrolách provedených u veterinárního léčivého přípravku a/nebo jeho složek a o kontrolách provedených při výrobě ve stadiu meziprojektu v souladu s metodami uvedenými pro účely registrace.

2. Za účelem provedení odstavce 1 mohou členské státy požadovat, aby držitel rozhodnutí o registraci imunologických veterinárních léčivých přípravků předložil příslušným orgánům kopie všech protokolů o kontrole podepsaných kvalifikovanou osobou v souladu s článkem 55.

Držitel rozhodnutí o registraci imunologických veterinárních léčivých přípravků zajistí, aby byl nejméně do dne ukončení použitelnosti uchováván dostatečný počet reprezentativních vzorků z každé šarže veterinárních léčivých přípravků a na vyžádání vzorky příslušným orgánům rychle poskytne.

▼ M1*Článek 82*

1. Členský stát může, považuje-li to za nezbytné s ohledem na ochranu lidské zdraví nebo zdraví zvířat, po držiteli rozhodnutí o registraci imunologického veterinárního léčivého přípravku požadovat, aby před uvedením přípravku do oběhu předložil vzorky šarží nerozplněného přípravku nebo veterinárního léčivého přípravku pro kontrolu úřední laboratoří pro kontrolu léků.

2. Na žádost příslušných orgánů dodá držitel rozhodnutí o registraci neprodleně vzorky uvedené v odstavci 1 spolu s protokoly o kontrole podle čl. 81 odst. 2.

Příslušný orgán informuje všechny další členské státy, ve kterých je veterinární léčivý přípravek registrován, a Evropské ředitelství pro jakost léčivých přípravků o svém úmyslu kontrolovat šarže nebo dotýčnou šarži.

V takových případech příslušné orgány dalšího členského státu nepoužijí odstavec 1.

3. Po prostudování protokolů o kontrole uvedených v čl. 81 odst. 2 zopakuje laboratoř odpovědná za kontrolu na předložených vzorcích veškeré zkoušky, které provádí výrobce u konečného přípravku, v souladu s odpovídajícími údaji uvedenými v registrační dokumentaci.

Seznam zkoušek, které mají být opakovány laboratoří odpovědnou za kontrolu, se omezí na odůvodněné zkoušky, pokud s tím všechny dotčené členské státy a případně Evropské ředitelství pro jakost léčivých přípravků souhlasí.

V případě imunologických veterinárních léčivých přípravků registrovaných podle nařízení (ES) č. 726/2004 může být seznam zkoušek, které mají být kontrolní laboratoří opakovány, omezen pouze se souhlasem agentury.

4. Všechny dotčené členské státy uznají výsledky zkoušek.

5. Není-li Komise informována, že k provedení zkoušek je potřeba delší lhůta, zajistí členské státy, aby tato kontrola byla ukončena do 60 dnů od přijetí vzorků.

Příslušný orgán ve stejné lhůtě oznámí výsledky zkoušek dalším dotčeným členským státům, Evropskému ředitelství pro jakost léčivých přípravků, držiteli rozhodnutí o registraci a případně výrobcí.

▼ M1

Jestliže dojde příslušný orgán k závěru, že šarže veterinárního léčivého přípravku není v souladu s protokolem o kontrole, který sestavil výrobce, nebo se specifikacemi uvedenými v rozhodnutí o registraci, přijme veškerá nezbytná opatření ve vztahu k držiteli rozhodnutí o registraci a popřípadě výrobcí a informuje o tom další členské státy, ve kterých je veterinární léčivý přípravek registrován.

▼ B*Článek 83*

1. ► **M1** Příslušné orgány členských států pozastaví, zamítnou, zruší nebo změní registraci, pokud je zřejmé, že ◀

▼ M1

a) vyhodnocení rizika a prospěšnosti veterinárního léčivého přípravku není za registrovaných podmínek použití příznivé, zejména s ohledem na zdraví a dobré životní podmínky zvířat a bezpečnost spotřebitelů, jde-li o registraci veterinárního léčivého přípravku pro zootechnické použití;

▼ B

- b) veterinární léčivý přípravek nemá u druhů zvířat, pro jejichž léčbu je určen, léčebný účinek;
- c) jeho kvalitativní nebo kvantitativní složení neodpovídá deklarovanému;
- d) doporučená ochranná lhůta není dostatečná, aby zajistila, že potraviny získané z léčených zvířat neobsahují rezidua, která by mohla představovat riziko pro zdraví spotřebitele;
- e) veterinární léčivý přípravek je nabízen k prodeji pro použití, které je zakázáno jinými předpisy Společenství;

▼ M1

f) informace uvedené v dokumentech připojených k žádosti podle článků 12 až 13d a 27 jsou nesprávné;

▼ B

g) kontrolní zkoušky podle čl. 81 odst. 1 nebyly provedeny.

▼ M1

Pokud je však na úrovni Společenství právě přijímán právní rámec, může příslušný orgán zamítnout registraci veterinárního léčivého přípravku, pokud je to nezbytné pro ochranu veřejného zdraví, spotřebitele a zdraví zvířat.

▼ B

2. ► **M1** Registrace mohou být pozastaveny, zamítnuty, zrušeny nebo změněny, pokud se prokáže, že ◀

▼ M1

a) údaje předložené na podporu žádosti podle článků 12 až 13d nebyly změněny v souladu s čl. 27 odst. 1 a 5;

▼ B

b) jakékoliv nové informace podle čl. 27 odst. 3 nebyly sděleny příslušným orgánům.

Článek 84

1. Aniž je dotčen článek 83, přijmou členské státy veškerá nezbytná opatření, aby byl zakázán výdej veterinárního léčivého přípravku a daný léčivý přípravek byl stažen z trhu, jestliže

▼ M1

a) je zřejmé, že vyhodnocení rizika a prospěšnosti veterinárního léčivého přípravku není za registrovaných podmínek použití příznivé, zejména s ohledem na prospěšnost pro zdraví a dobré životní

▼M1

podmínky zvířat a prospěšnost pro bezpečnost a zdraví spotřebitelů, jde-li o registraci veterinárního léčivého přípravku pro zootechnické použití.

▼B

- b) veterinární léčivý přípravek nemá u druhů zvířat, pro jejichž léčbu je určen, léčebný účinek;
 - c) jeho kvalitativní nebo kvantitativní složení neodpovídá deklarovanému;
 - d) doporučená ochranná lhůta není dostatečná, aby zajistila, že potraviny získané z léčených zvířat neobsahují rezidua, která by mohla představovat riziko pro zdraví spotřebitele;
 - e) nebyly provedeny kontrolní zkoušky podle čl. 81 odst. 1 nebo nebyly splněny jakékoliv další požadavky nebo povinnosti vztahující se k udělení povolení výroby podle čl. 44 odst. 1.
2. Příslušný orgán může omezit zákaz výdeje přípravku nebo jeho stažení z trhu na ty šarže, které jsou předmětem sporu.

Článek 85

1. Příslušný orgán členského státu pozastaví nebo zruší povolení výroby pro kategorii přípravků nebo všechny přípravky, jestliže některý z požadavků stanovených v článku 45 již není nadále plněn.
2. Kromě opatření uvedených v článku 84 může příslušný orgán členského státu pozastavit výrobu nebo dovoz veterinárních léčivých přípravků pocházejících ze třetích zemí nebo pozastavit či zrušit povolení výroby pro kategorii přípravků nebo všechny přípravky, pokud nejsou dodržena ustanovení týkající se výroby nebo dovozu ze třetích zemí.

▼M1

3. Členské státy zakáží reklamu na veterinární léčivé přípravky, které
 - a) mohou být vydány pouze na veterinární předpis v souladu s článkem 67, nebo
 - b) obsahují psychotropní látky nebo narkotika, jako jsou ty, na které se vztahují úmluvy Organizace spojených národů z let 1961 a 1971.

▼B*Článek 86*

Ustanovení této hlavy se vztahují na homeopatické veterinární léčivé přípravky.

Článek 87

Členské státy přijmou příslušná opatření, kterými podpoří oznamování veškerých nežádoucích účinků veterinárních léčivých přípravků příslušným orgánům veterinárními lékaři a dalšími dotčenými odbornými pracovníky.

HLAVA IX

STÁLÝ VÝBOR

▼M5*Článek 88*

Komise přijme jakékoliv změny nezbytné k přizpůsobení přílohy 1 tak, aby bylo přihlédnuto k vědeckému a technickému pokroku.

▼ M5

Tato opatření, jež mají za účel změnit jiné než podstatné prvky této směrnice, se přijímají regulativním postupem s kontrolou podle čl. 89 odst. 2a.

▼ B*Článek 89*

1. Komisi je nápomocen Stálý výbor pro veterinární léčivé přípravky pro přizpůsobení směrnic o odstraňování technických překážek obchodu v odvětví veterinárních léčivých přípravků technickému pokroku (dále jen „stálý výbor“).

▼ M1

2. Odkazuje-li se na tento odstavec, použijí se články 5 a 7 rozhodnutí 1999/468/ES s ohledem na článek 8 zmíněného rozhodnutí.

Doba uvedená v čl. 5 odst. 6 rozhodnutí 1999/468/ES je tři měsíce.

▼ M5

2a. Odkazuje-li se na tento odstavec, použijí se čl. 5a odst. 1 až 4 a článek 7 rozhodnutí 1999/468/ES s ohledem na článek 8 zmíněného rozhodnutí.

▼ M1

3. Odkazuje-li se na tento odstavec, použijí se články 4 a 7 rozhodnutí 1999/468/ES s ohledem na článek 8 zmíněného rozhodnutí.

Doba uvedená v čl. 4 odst. 3 rozhodnutí 1999/468/ES je jeden měsíc.

▼ M5

4. Jednací řád stálého výboru se zveřejní.

▼ B

HLAVA X

OBECNÁ USTANOVENÍ

▼ M1*Článek 90*

Členské státy přijmou veškerá nezbytná opatření, kterými zajistí, aby si dotyčné příslušné orgány navzájem sdělovaly potřebné informace, zejména pokud jde o plnění požadavků pro vydání povolení podle článku 44 nebo osvědčení podle čl. 80 odst. 5 nebo udělení registrací.

Na základě odůvodněné žádosti členské státy předají neprodleně příslušným orgánům jiného členského státu zprávy uvedené v čl. 80 odst. 3.

Závěry inspekce uvedené v čl. 80 odst. 1, kterou provedli inspektoři příslušného členského státu, jsou platné v celém Společenství.

Jestliže však ve výjimečných případech nemůže členský stát ze závažných důvodů týkajících se ochrany lidského zdraví nebo zdraví zvířat přijmout dosažené závěry inspekce uvedené v čl. 80 odst. 1, informuje o tom neprodleně Komisi a agenturu. Agentura informuje dotyčné členské státy.

Pokud je Komise informována o těchto závažných důvodech, může po konzultaci s dotyčnými členskými státy požádat inspektora příslušného dozorového orgánu o provedení nové inspekce; inspektora mohou doprovázet další dva inspektoři z členských států, které nejsou zúčastněny na sporném případě.

▼ B*Článek 91*

1. Každý členský stát učiní veškerá vhodná opatření, aby byla rozhodnutí o registraci, zamítnutí nebo zrušení registrace, zrušení rozhodnutí o zamítnutí nebo zrušení registrace, zákazu výdeje nebo

▼B

stažení přípravku z trhu, společně s důvody, na nichž jsou taková rozhodnutí založena, neprodleně oznámena agentuře.

2. Držitel rozhodnutí o registraci je povinen neprodleně oznámit daným členským státům každé opatření, které přijal, aby pozastavil uvádění veterinárního léčivého přípravku na trh nebo stáhl veterinární léčivý přípravek z trhu, společně s důvody pro toto opatření, pokud se týká účinnosti veterinárního léčivého přípravku nebo ochrany veřejného zdraví. Členské státy zajistí, aby byla tato informace oznámena agentuře.

3. Členské státy zajistí, aby byly příslušné informace o opatření přijatém podle odstavců 1 a 2, které se může týkat ochrany veřejného zdraví ve třetích zemích, neprodleně oznámeny příslušným mezinárodním organizacím a kopie zaslána agentuře.

Článek 92

Členské státy si navzájem sdělí veškeré informace nezbytné pro zaručení jakosti a bezpečnosti homeopatických veterinárních léčivých přípravků vyrobených a uváděných na trh ve Společenství, a zejména informace uvedené v článcích 90 a 91.

Článek 93

1. Na žádost výrobce nebo vývozce veterinárních léčivých přípravků nebo orgánů dovážející třetí země členské státy osvědčí, že výrobce je držitelem povolení výroby. Při vydávání takových osvědčení dodrží členské státy následující podmínky:

- a) přihlednou k platným správním opatřením Světové zdravotnické organizace;
- b) v případě veterinárních léčivých přípravků určených pro vývoz, které jsou již registrovány na jejich území, poskytnou souhrn údajů o přípravku schválený podle článku 25 nebo, pokud není k dispozici, rovnocenný dokument.

2. Není-li výrobce držitelem rozhodnutí o registraci, předloží orgánům odpovědným za vydání osvědčení uvedeného v odstavci 1 prohlášení s vysvětlením, proč není rozhodnutí o registraci k dispozici.

Článek 94

Všechna rozhodnutí uvedená v této směrnici, která jsou přijímána příslušným orgánem členského státu, mohou být přijata pouze na základě důvodů stanovených touto směrnicí a uvedou se v nich podrobně důvody, na nichž jsou založena.

Takové rozhodnutí se oznámí dotyčné straně společně s informacemi o opravných prostředcích, které má k dispozici podle platných právních předpisů, a o lhůtě k použití takových prostředků.

▼M1

Rozhodnutí o udělení nebo zrušení registrace musí být veřejně přístupná.

Článek 95

Členské státy nepovolí, aby potraviny určené k lidské spotřebě byly získávány z pokusných zvířat, pokud příslušné orgány nestanoví vhodnou ochrannou lhůtu. Ochranná lhůta

- a) musí být nejméně taková, jak je stanoveno v čl. 11 odst. 2, včetně případného bezpečnostního faktoru, který zohledňuje povahu zkoušené látky, nebo

▼ M1

- b) jestliže Společenství stanovilo maximální limity reziduí v souladu s nařízením (EHS) č. 2377/90, musí zajišťovat, že tento maximální limit nebude v potravinách překročen.

Článek 95a

Členské státy zajistí zavedení vhodných systémů sběru nepoužitých veterinárních léčivých přípravků nebo veterinárních léčivých přípravků s ukončenou dobou použitelnosti.

Článek 95b

Jestliže má být veterinární léčivý přípravek registrován podle nařízení (ES) č. 726/2004 a vědecký výbor ve svém stanovisku odkazuje na doporučené podmínky nebo omezení týkající se bezpečného a účinného používání veterinárního léčivého přípravku ve smyslu čl. 34 odst. 4 písm. d) uvedeného nařízení, přijme se pro provedení těchto podmínek a omezení rozhodnutí určené členskými státy postupem podle článků 37 a 38 této směrnice.

▼ B

HLAVA XI

ZÁVĚREČNÁ USTANOVENÍ

Článek 96

Směrnice 81/851/EHS, 81/852/EHS, 90/677/EHS a 92/74/EHS uvedené v příloze II části A se zrušují, aniž jsou dotčeny závazky členských států týkající se lhůt pro provedení stanovených v příloze II části B.

Odkazy na zrušené směrnice se považují za odkazy na tuto směrnici v souladu se srovnávací tabulkou v příloze III.

Článek 97

Tato směrnice vstupuje v platnost dvacátým dnem po vyhlášení v *Úředním věstníku Evropských společenství*.

Článek 98

Tato směrnice je určena členskými státy.

▼ M2

PŘÍLOHA I

**CHEMICKÉ, FARMACEUTICKÉ A ANALYTICKÉ STANDARDY,
ZKOUŠKY BEZPEČNOSTI A ZKOUŠKY REZIDUÍ, PŘEDKLINICKÉ
ZKOUŠENÍ A KLINICKÁ HODNOCENÍ S OHLEDEM NA
ZKOUŠENÍ VETERINÁRNÍCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ**

OBSAH

ÚVOD A OBECNÉ ZÁSADY

HLAVA I

POŽADAVKY NA VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY JINÉ NEŽ
IMUNOLOGICKÉ VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

- ČÁST 1: SOUHRN REGISTRAČNÍ DOKUMENTACE
- A. SPRÁVNÍ ÚDAJE
 - B. SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE
 - C. PODROBNÉ A KRITICKÉ SOUHRNY
- ČÁST 2: FARMACEUTICKÉ (FYZIKÁLNĚ-CHEMICKÉ, BIOLOGICKÉ NEBO MIKROBIOLOGICKÉ INFORMACE (JAKOST))
- Hlavní zásady a požadavky
- A. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ ÚDAJE O SLOŽKÁCH
 - 1. Kvalitativní údaje
 - 2. Obvyklá terminologie
 - 3. Kvantitativní údaje
 - 4. Farmaceutický vývoj
 - B. POPIS ZPŮSOBU VÝROBY
 - C. KONTROLA VÝCHOZÍCH SUROVIN
 - 1. Všeobecné požadavky
 - 1.1. Účinné látky
 - 1.1.1. Účinné látky uvedené v lékopisech
 - 1.1.2. Účinné látky neuvedené v lékopise
 - 1.1.3. Fyzikálně-chemické vlastnosti, které mohou ovlivnit biologickou dostupnost
 - 1.2. Pomocné látky
 - 1.3. Systémy uzavření vnitřního obalu
 - 1.3.1. Účinná látka
 - 1.3.2. Konečný přípravek
 - 1.4. Látky biologického původu
 - D. KONTROLNÍ ZKOUŠKY PROVÁDĚNÉ VE STÁDIU MEZIPRODUKTŮ VÝROBNÍHO PROCESU
 - E. KONTROLNÍ ZKOUŠKY KONEČNÉHO PŘÍPRAVKU

▼ M2

1. Obecné vlastnosti konečného přípravku
2. Identifikace a stanovení obsahu účinné látky či látek
3. Identifikace a stanovení obsahu pomocných látek
4. Zkoušky bezpečnosti
- F. ZKOUŠKY STABILITY
 1. Účinná látka či účinné látky
 2. Konečný přípravek
- G. DALŠÍ INFORMACE

ČÁST 3: ZKOUŠKY BEZPEČNOSTI A REZIDUÍ

- A. Zkoušky bezpečnosti

KAPITOLA I: PROVÁDĚNÍ ZKOUŠEK

1. Přesná identifikace přípravku a jeho účinné látky či účinných látek
2. Farmakologie
 - 2.1. Farmakodynamika
 - 2.2. Farmakokinetika
3. Toxikologie
 - 3.1. Toxicita po jedné dávce
 - 3.2. Toxicita po opakovaných dávkách
 - 3.3. Snášenlivost u cílových druhů zvířat
 - 3.4. Reprodukční toxicita, včetně vývojové toxicity
 - 3.4.1. *Studie účinků na reprodukci*
 - 3.4.2. *Studie vývojové toxicity*
 - 3.5. Genotoxicita
 - 3.6. Karcinogenicita
 - 3.7. Výjimky
4. Další požadavky
 - 4.1. Zvláštní studie
 - 4.2. Mikrobiologické vlastnosti reziduí
 - 4.2.1. *Možné účinky na střevní mikroflóru člověka*
 - 4.2.2. *Možné účinky na mikroorganismy používané pro průmyslové zpracování potravin*
 - 4.3. Pozorování u lidí
 - 4.4. Vývoj rezistence
5. Bezpečnost uživatele
6. Hodnocení rizik pro životní prostředí
 - 6.1. Hodnocení rizik pro životní prostředí u veterinárních léčivých přípravků, které neobsahují geneticky modifikované organismy nebo z geneticky modifikovaných organismů nesestávají
 - 6.2. Hodnocení rizik pro životní prostředí u veterinárních léčivých přípravků, které obsahují geneticky modifiko-

▼ M2

vané organismy nebo z geneticky modifikovaných organismů sestávají

KAPITOLA II: FORMA PŘEDLOŽENÍ ÚDAJŮ A DOKUMENTŮ

B. Zkoušky reziduí

KAPITOLA I: PROVÁDĚNÍ ZKOUŠEK

1. Úvod
2. Metabolismus a kinetika reziduí
 - 2.1. Farmakokinetika (absorpce, distribuce, metabolismus, vylučování)
 - 2.2. Snižování obsahu (deplece) reziduí
3. Analytická metoda pro stanovení reziduí

KAPITOLA II: FORMA PŘEDLOŽENÍ ÚDAJŮ A DOKUMENTŮ

1. Identifikace přípravku

ČÁST 4: PŘEDKLINICKÉ ZKOUŠENÍ A KLINICKÁ HODNOCENÍ

KAPITOLA I: POŽADAVKY NA PŘEDKLINICKÉ ZKOUŠENÍ

- A. Farmakologie
 - A.1. Farmakodynamika
 - A.2. Vývoj rezistence
 - A.3. Farmakokinetika
- B. Snášlivost u cílových druhů zvířat

KAPITOLA II: POŽADAVKY NA KLINICKÁ HODNOCENÍ

1. Obecné zásady
2. Provedení klinických hodnocení

KAPITOLA III: ÚDAJE A DOKUMENTY

1. Výsledky předklinických hodnocení
2. Výsledky klinických hodnocení

HLAVA II

POŽADAVKY NA IMUNOLOGICKÉ VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

ČÁST 1: SOUHRN REGISTRAČNÍ DOKUMENTACE

- A. SPRÁVNÍ ÚDAJE
- B. SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČOVÁNÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE
- C. PODROBNÉ A KRITICKÉ SOUHRNY

ČÁST 2: CHEMICKÉ, FARMACEUTICKÉ A BIOLOGICKÉ/MIKROBIOLOGICKÉ INFORMACE (JAKOST)

- A. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ ÚDAJE O SLOŽKÁCH

▼ M2

1. Kvalitativní údaje
2. „Obvyklá terminologie“
3. Kvantitativní údaje
4. Vývoj přípravku
- B. POPIS ZPŮSOBU VÝROBY
- C. VÝROBA A KONTROLA VÝCHOZÍCH SUROVIN
 1. Výchozí suroviny uvedené v lékopisech
 2. Výchozí suroviny neuvedené v lékopise
 - 2.1. Výchozí suroviny biologického původu
 - 2.2. Výchozí suroviny, které nemají biologický původ
- D. KONTROLNÍ ZKOUŠKY PROVÁDĚNÉ V PRŮBĚHU VÝROBNÍHO PROCESU
- E. KONTROLNÍ ZKOUŠKY KONEČNÉHO PŘÍPRAVKU
 1. Obecné vlastnosti konečného přípravku
 2. Identifikace účinné látky či účinných látek
 3. Titr či účinnost šarže
 4. Identifikace a stanovení obsahu adjuvans
 5. Identifikace a stanovení obsahu pomocných látek
 6. Zkoušky bezpečnosti
 7. Zkouška na sterilitu a čistotu
 8. Reziduální vlhkost
 9. Inaktivace
- F. SHODA MEZI JEDNOTLIVÝMI ŠARŽEMI
- G. ZKOUŠKY STABILITY
- H. DALŠÍ INFORMACE

ČÁST 3: ZKOUŠKY BEZPEČNOSTI

- A. ÚVOD A OBECNÉ POŽADAVKY
- B. LABORATORNÍ ZKOUŠKY
 1. Bezpečnost podání jedné dávky
 2. Bezpečnost jednoho podání zvýšené dávky
 3. Bezpečnost po opakovaném podání jedné dávky
 4. Zkoušky reprodukčních ukazatelů
 5. Zkoušky imunologických funkcí
 6. Zvláštní požadavky na živé očkovací látky
 - 6.1. Šíření očkovacího kmene
 - 6.2. Šíření v očkováném zvířeti

▼ M2

- 6.3. Reverze k virulenci oslabených očkovacích látek
- 6.4. Biologické vlastnosti očkovacího kmene
- 6.5. Rekombinace nebo předávání genomu kmenů
- 7. Bezpečnost uživatele
- 8. Zkoušení reziduí
- 9. Interakce
- C. STUDIE PROVÁDĚNÉ V TERÉNNÍCH PODMÍNKÁCH
- D. HODNOCENÍ RIZIK PRO ŽIVOTNÍ PROSTŘEDÍ
- E. HODNOCENÍ POŽADOVANÉ PRO VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY OBSAHUJÍCÍ GENETICKY MODIFIKOVANÉ ORGANISMY NEBO Z GENETICKY MODIFIKOVANÝCH ORGANISMŮ SESTÁVAJÍCÍ

ČÁST 4: ZKOUŠKY ÚČINNOSTI

KAPITOLA I

- 1. Obecné zásady
- 2. Provádění hodnocení

KAPITOLA II

- A. Obecné požadavky
- B. Hodnocení prováděná v laboratoři
- C. Hodnocení prováděná v terénních podmínkách

ČÁST 5: ÚDAJE A DOKUMENTY

- A. ÚVOD
- B. LABORATORNÍ STUDIE
- C. STUDIE PROVÁDĚNÉ V TERÉNNÍCH PODMÍNKÁCH

ČÁST 6: ODKAZY NA BIBLIOGRAFII

HLAVA III

POŽADAVKY NA ZVLÁŠTNÍ ŽÁDOSTI O REGISTRACI

- 1. Generické veterinární léčivé přípravky
- 2. Podobné biologické veterinární léčivé přípravky
- 3. Dobře zavedené veterinární použití
- 4. Veterinární léčivé přípravky s kombinací účinných látek
- 5. Žádosti s informovaným souhlasem
- 6. Dokumentace žádostí za výjimečných okolností
- 7. Smíšené žádosti o registraci

HLAVA IV

POŽADAVKY NA ŽÁDOSTI O REGISTRACI PRO URČITÉ VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

- 1. IMUNOLOGICKÉ VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY
- 2. HOMEOPATICKÉ VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

▼ **M2**

ÚVOD A OBECNÉ ZÁSADY

- 1) Údaje a dokumenty přiložené k žádosti o registraci podle článků 12 až 13d se předkládají v souladu s požadavky stanovenými v této příloze a s přihlédnutím k pokynům zveřejněným Komisí v *Pravidlech pro léčivé přípravky v Evropské unii*, svazku 6 B, Pokyny pro žadatele, Veterinární léčivé přípravky, Úprava a obsah registrační dokumentace.
- 2) Při sestavování dokumentace k žádosti o registraci vezmou žadatelé také v úvahu současné znalosti veterinárního lékařství a vědecké pokyny týkající se jakosti, bezpečnosti a účinnosti veterinárních léčivých přípravků zveřejněné Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (EMA) a ostatní farmaceutické pokyny Společenství zveřejněné Komisí v jednotlivých svazcích *Pravidel pro léčivé přípravky v Evropské unii*.
- 3) Na veterinární léčivé přípravky jiné než imunologické veterinární léčivé přípravky se s ohledem na část registrační dokumentace (fyzikálně-chemické, biologické a mikrobiologické zkoušky), která se zabývá jakostí (farmaceutická), vztahují veškeré příslušné monografie, včetně obecných monografií a obecných kapitol *Evropského lékopisu*. Na imunologické veterinární léčivé přípravky, s ohledem na části registrační dokumentace, které se zabývají jakostí, bezpečností a účinností, se vztahují veškeré příslušné monografie, včetně obecných monografií a obecných kapitol *Evropského lékopisu*.
- 4) Výrobní proces musí být v souladu s požadavky směrnice Komise 91/412/EHS ⁽¹⁾, kterou se stanoví zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi veterinárních léčivých přípravků, a se zásadami a pokyny pro správnou výrobní praxi (SVP), které zveřejnila Komise v *Pravidlech pro léčivé přípravky v Evropské unii*, ve svazku 4.
- 5) Žádost musí obsahovat veškeré informace týkající se hodnocení daného veterinárního léčivého přípravku, ať jsou pro přípravek příznivé nebo nepříznivé. Zejména musí být uvedeny všechny důležité podrobnosti o jakékoli neúplné nebo přerušené zkoušce nebo hodnocení, které se týká veterinárního léčivého přípravku.
- 6) Farmakologické a toxikologické zkoušky, zkoušky reziduí a zkoušky bezpečnosti musí být prováděny v souladu s ustanoveními, která se týkají správné laboratorní praxe (SLP), uvedenými ve směrnici Evropského parlamentu a Rady 2004/10/ES ⁽²⁾ a ve směrnici Evropského parlamentu a Rady 2004/9/ES ⁽³⁾.
- 7) Členské státy zajistí, aby byly všechny zkoušky na zvířatech prováděny podle směrnice Rady 86/609/EHS ⁽⁴⁾.
- 8) Za účelem sledování vyhodnocování poměru prospěšnosti/rizika musí být příslušnému orgánu předložena jakákoli nová informace neuvedená v původní žádosti a všechny informace o farmakovigilanci. Po udělení registrace musí být jakákoli změna v obsahu registrační dokumentace předložena příslušným orgánům v souladu s nařízeními Komise (ES) č. 1084/2003 ⁽⁵⁾ nebo (ES) č. 1085/2003 ⁽⁶⁾ pro veterinární léčivé přípravky registrované ve smyslu článku 1 těchto nařízení.
- 9) Hodnocení rizik pro životní prostředí související s propouštěním veterinárních léčivých přípravků, které obsahují geneticky modifikované organismy (GMO) nebo z geneticky modifikovaných organismů sestávají ve smyslu článku 2 směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/18/ES ⁽⁷⁾, musí být uvedeno v registrační dokumentaci. Tyto informace se předkládají v souladu s ustanoveními směrnice 2001/18/ES a nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004 ⁽⁸⁾, s přihlédnutím k pokynům obsaženým v dokumentech zveřejněných Komisí.
- 10) U žádosti o registraci veterinárních léčivých přípravků určených pro druhy zvířat a indikace představující menší odvětví trhu je možné použít pružnější přístup. V takových případech by mělo být přihlédnuto k příslušným pokynům a/nebo vědeckým doporučením.

Tato příloha je rozdělena do čtyř hlav:

⁽¹⁾ Úř. věst. L 228, 17.8.1991, s. 70.

⁽²⁾ Úř. věst. L 50, 20.2.2004, s. 44.

⁽³⁾ Úř. věst. L 50, 20.2.2004, s. 28.

⁽⁴⁾ Úř. věst. L 358, 18.12.1986, s. 1.

⁽⁵⁾ Úř. věst. L 159, 27.6.2003, s. 1.

⁽⁶⁾ Úř. věst. L 159, 27.6.2003, s. 24.

⁽⁷⁾ Úř. věst. L 106, 17.4.2001, s. 1.

⁽⁸⁾ Úř. věst. L 136, 30.4.2004, s. 1.

▼ **M2**

Hlava I popisuje standardizované požadavky na žádosti o registraci veterinárních léčivých přípravků jiných než imunologických veterinárních léčivých přípravků.

Hlava II popisuje standardizované požadavky na žádosti o registraci imunologických veterinárních léčivých přípravků.

Hlava III popisuje zvláštní typy dokumentace k žádosti o registraci a požadavky.

Hlava IV popisuje požadavky na registrační dokumentaci pro určité typy veterinárních léčivých přípravků.

HLAVA I

POŽADAVKY NA VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY JINÉ NEŽ IMUNOLOGICKÉ VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Následující požadavky se vztahují na veterinární léčivé přípravky jiné než imunologické veterinární léčivé přípravky, pokud není v Hlavě III stanoveno jinak.

ČÁST 1: *SOUHRN REGISTRAČNÍ DOKUMENTACE*

A. SPRÁVNÍ ÚDAJE

Veterinární léčivý přípravek, který je předmětem žádosti, je identifikován názvem a názvem účinné látky či účinných látek společně se silou a lékovou formou, způsobem a cestou podání (viz čl. 12 odst. 3 písm. f) směrnice) a popisem konečného prodejního balení přípravku, včetně balení, označení na obalu a příbalové informace (viz čl. 12 odst. 3 písm. l) směrnice).

Uvede se jméno a adresa žadatele společně se jménem a adresou výrobců a míst, která jsou zapojena v různých stupních výroby, zkoušení a propouštění (včetně výrobce konečného přípravku a výrobce či výrobců účinné látky či účinných látek), a případně se jménem a adresou dovozce.

Žadatel uvede počet a označení svazků dokumentace předložených s žádostí, a pokud jsou poskytovány i vzorky, vyznačí je také.

Ke správním údajům se připojí dokument prokazující, že výrobce má povolení výroby daných veterinárních léčivých přípravků podle článku 44, společně se seznamem zemí, ve kterých byla udělena registrace, kopiemi všech souhrnů údajů o přípravku podle článku 14, jak byly schváleny členskými státy, a seznamem zemí, ve kterých byla žádost předložena nebo zamítnuta.

B. SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Žadatel navrhne souhrn údajů o přípravku v souladu s článkem 14 této směrnice.

Navržený text označení na vnitřním či vnějším obalu se poskytne v souladu s hlavou V této směrnice, spolu s příbalovou informací, pokud je tato požadována podle článku 61. Žadatel dále zajistí jeden nebo více vzorků nebo návrhů konečné úpravy obalu či obalů veterinárního léčivého přípravku alespoň v jednom z úředních jazyků Evropské unie; po dohodě s příslušným orgánem je možné návrh obalu předložit v černobílém provedení a v elektronické podobě.

C. PODROBNÉ A KRITICKÉ SOUHRNY

V souladu s čl. 12 odst. 3 musí být předloženy podrobné a kritické souhrny výsledků farmaceutických (fyzikálně-chemických, biologických či mikrobiologických) zkoušek, zkoušek bezpečnosti a zkoušek reziduí, předklinických zkoušení a klinických hodnocení a zkoušek posuzujících potenciální rizika veterinárního léčivého přípravku pro životní prostředí.

Každý podrobný a kritický souhrn musí být vypracován ve světle stávajících vědeckých poznatků v době podání žádosti. Musí obsahovat vyhodnocení nejrněžších zkoušek a hodnocení, které tvoří dokumentaci k žádosti o registraci, a zaměřit se na všechny záležitosti důležité pro posouzení jakosti, bezpečnosti a účinnosti veterinárního léčivého přípravku. Zahmuty do něj musí být podrobné výsledky zkoušek a hodnocení a přesné bibliografické odkazy.

Všechny důležité údaje se shrnou v dodatku, včetně úpravy do tabulek nebo grafů, je-li to možné. Podrobné a kritické souhrny a dodatky musí obsahovat přesné křížové odkazy na informace obsažené v hlavní dokumentaci.

Podrobné a kritické souhrny musí být opatřeny podpisem a datovány a musí k nim být připojeny informace o vzdělání, školení a profesních zkušenostech autora. Uvede se profesní vztah autora k žadateli.

▼ **M2**

Pokud je účinná látka obsažena v humánním léčivém přípravku registrovaném v souladu s požadavky přílohy I směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES⁽¹⁾, může celkový souhrn o jakosti podle modulu 2 oddílu 2.3 uvedené přílohy v případě potřeby nahradit souhrn týkající se dokumentace související s účinnou látkou nebo přípravkem.

Pokud příslušný orgán veřejně oznámil, že chemické, farmaceutické a biologické/mikrobiologické informace o konečném přípravku mohou být součástí registrační dokumentace pouze ve formátu společného technického dokumentu, podrobný a kritický souhrn výsledků farmaceutických zkoušek může být předložen v podobě celkového souhrnu o jakosti.

V případě, že žádost se vztahuje na jeden druh zvířat nebo na indikace představující menší odvětví trhu, může být formát celkového souhrnu o jakosti použit bez předchozího souhlasu příslušných orgánů.

ČÁST 2: FARMACEUTICKÉ (FYZIKÁLNĚ-CHEMICKÉ, BIOLOGICKÉ NEBO MIKROBIOLOGICKÉ INFORMACE (JAKOST))

Hlavní zásady a požadavky

Údaje a dokumenty, které musí být přiloženy k žádostem o registraci podle čl. 12 odst. 3 písm. j) první odrážky se předkládají v souladu s následujícími požadavky.

Farmaceutické (fyzikálně-chemické, biologické nebo mikrobiologické) údaje pro účinnou látku či účinné látky a pro konečný veterinární léčivý přípravek obsahují informace o výrobním procesu, charakteristikách a vlastnostech, postupech a požadavcích kontroly jakosti, stabilitě, jakož i popis složení, vývoje a úpravy veterinárního léčivého přípravku.

Použijí se všechny monografie, včetně obecných monografií a obecných kapitol *Evropského lékopisu*, nebo pokud v něm nejsou uvedeny, lékopisu členského státu.

Všechny zkušební postupy musí splňovat kritéria pro analýzu a kontrolu jakosti výchozích surovin a konečného přípravku a měly by přihlížet k zavedeným pokynům a požadavkům. Předloží se výsledky validačních studií.

Všechny zkušební postupy musí být popsány dostatečně přesně a podrobně, aby byly reprodukovatelné při kontrolních zkouškách prováděných na žádost příslušného orgánu; jakékoliv zvláštní přístroje a zařízení, které mohou být použity, musí být dostatečně podrobně popsány, případně s přiloženým nákresem. Složení laboratorních činidel se v případě potřeby doplní způsobem přípravy. V případě zkušebních postupů uvedených v *Evropském lékopise* nebo lékopise členského státu může být tento popis nahrazen přesným odkazem na daný lékopis.

Pokud je to vhodné, použijí se chemické a biologické referenční materiály *Evropského lékopisu*. Pokud jsou použity jiné referenční přípravky a standardy, musí být identifikovány a podrobně popsány.

Pokud je účinná látka obsažena v humánním léčivém přípravku registrovaném v souladu s požadavky přílohy I směrnice 2001/83/ES, mohou chemické, farmaceutické a biologické/mikrobiologické informace podle modulu 3 uvedené směrnice v případě potřeby nahradit dokumentaci týkající se účinné látky nebo konečného přípravku.

Chemické, farmaceutické a biologické/mikrobiologické informace pro účinnou látku nebo konečný přípravek mohou být obsaženy v registrační dokumentaci ve formátu společného technického dokumentu pouze tehdy, jestliže příslušný orgán tuto možnost veřejně vyhlásí.

V případě jakékoli žádosti pro jeden druh zvířat nebo indikace představující menší odvětví trhu, může být formát společného technického dokumentu využit bez předchozího souhlasu příslušných orgánů.

A. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ ÚDAJE O SLOŽKÁCH

1. Kvalitativní údaje

„Kvalitativními údaji“ o všech složkách léčivého přípravku se rozumí označení nebo popis:

— účinné látky či účinných látek,

(¹) Úř. věst. L 311, 28.11.2001, s. 67.

▼ **M2**

- pomocné látky či pomocných látek bez ohledu na jejich povahu nebo použité množství, včetně barviv, konzervačních látek, adjuvans, stabilizátorů, zahušťovadel, emulgátorů, látek pro úpravu chuti a vůně,
- složek vnější vrstvy veterinárních léčivých přípravků určených k požití nebo jinému podání zvířatům – tobolky, želatinové tobolky.

Tyto údaje se doplní jakýmkoliv důležitými údaji o vnitřním obalu a případně vnějším obalu, a případně o způsobu jeho uzavření, společně s podrobnostmi o prostředcích, pomocí nichž bude léčivý přípravek používán nebo podáván a které s ním budou dodávány.

2. Obvyklá terminologie

Obvyklou terminologií, která se má používat při popisu složek veterinárních léčivých přípravků, se bez dotčení ostatních ustanovení čl. 12 odst. 3 písm. c) rozumí:

- v případě složek uvedených v *Evropském lékopise* nebo, pokud v něm nejsou uvedeny, v národním lékopise jednoho z členských států, hlavní název příslušné monografie s odkazem na daný lékopis,
- v případě ostatních složek mezinárodní nechráněný název doporučený Světovou zdravotnickou organizací (WHO), který může být provázen jiným nechráněným názvem, nebo, pokud tyto názvy neexistují, přesné vědecké označení; složky, které nemají mezinárodní nechráněný název nebo přesné vědecké označení, se popisují údaji o tom, jak a z čeho se připravují, s případným doplněním jakýchkoli jiných důležitých podrobností,
- v případě barviv označení „E“ kódem, který je jim přidělen směnicí Rady 78/25/EHS ⁽¹⁾.

3. Kvantitativní údaje

3.1 Při uvádění „kvantitativních údajů“ o všech účinných látkách veterinárních léčivých přípravků je nezbytné udat pro každou účinnou látku podle dané lékové formy hmotnost nebo počet jednotek biologické účinnosti, a to buď v jednotce pro dávkování, nebo v jednotce hmotnosti či objemu.

Jednotky biologické účinnosti se používají pro látky, které nemohou být chemicky definovány. Pokud byla definována Světovou zdravotnickou organizací, používá se mezinárodní jednotka biologické účinnosti. Nebyla-li definována mezinárodní jednotka, vyjádří se jednotky biologické účinnosti tak, aby byla poskytnuta jednoznačná informace o účinnosti látek, v případě potřeby za použití jednotek *Evropského lékopisu*.

Je-li to možné, uvede se biologická účinnost na jednotku hmotnosti nebo objemu. Tyto informace se doplní:

- v případě jednodávkových přípravků hmotností nebo jednotkami biologické účinnosti každé účinné látky v jednom vnitřním obalu s přihlédnutím k využitelnému objemu přípravku, případně po rekonstituci,
- v případě veterinárních léčivých přípravků podávaných po kapkách hmotností nebo jednotkami biologické účinnosti každé účinné látky obsaženými v jedné kapece či v počtu kapek odpovídajícím 1 ml nebo 1 g přípravku,
- v případě sirupů, emulzí, granulovaných přípravků a jiných lékových forem podávaných v odměřeném množství hmotností nebo jednotkami biologické účinnosti každé účinné látky v odměřeném množství.

3.2 Účinné látky přítomné ve formě sloučenin nebo derivátů se kvantitativně popisují jejich celkovou hmotností, a pokud je to nezbytné nebo důležité, hmotností účinné části nebo účinných částí molekuly.

3.3 U veterinárních léčivých přípravků obsahujících účinnou látku, která je v některém členském státu poprvé předmětem žádosti o registraci, se systematicky vyjadřuje obsah účinné látky, jde-li o sůl nebo hydrát, hmotností účinné části nebo účinných částí molekuly. Kvantitativní složení všech veterinárních léčivých přípravků následně registrovaných v členských státech musí být pro tutéž účinnou látku uvedeno stejným způsobem.

4. Farmaceutický vývoj

Předloží se vysvětlení týkající se volby složení, složek, vnitřního obalu, možného dalšího obalu, případně vnějšího obalu, zamýšlené funkce pomocných látek

⁽¹⁾ Úř. věst. L 11, 14.1.1978, s. 18.

▼ **M2**

v konečném přípravku a způsobu výroby konečného přípravku. Toto vysvětlení se doloží vědeckými údaji o farmaceutickém vývoji. Uvede se nadsazení s jeho odůvodněním. Musí se prokázat, že mikrobiologické vlastnosti (mikrobiologická čistota a antimikrobní aktivita) a pokyny k použití jsou vhodné pro zamýšlené použití veterinárního léčivého přípravku, jak je stanoveno v dokumentaci k žádosti o registraci.

B. POPIS ZPŮSOBU VÝROBY

Uvede se jméno, adresa a odpovědnost každého výrobce a každé navržené místo výroby nebo zařízení zapojené do výroby a zkoušení.

Popis způsobu výroby přiložený k žádosti o registraci podle čl. 12 odst. 3 písm. d) se uvede tak, aby poskytoval dostatečný přehled o povaze prováděných operací.

Pro tento účel musí obsahovat alespoň:

- zmínku o různých stupních výroby, aby bylo možno posoudit, zda by procesy použité při výrobě lékové formy mohly způsobit nežádoucí změnu složek,
- v případě kontinuální výroby úplné podrobnosti týkající se opatření provedených k zajištění homogenity konečného přípravku,
- skutečné složení výrobní šarže s kvantitativními údaji o všech použitých látkách, množství pomocných látek však mohou být vyjádřena přibližně, pokud to vyžaduje léková forma; musí být zmíněny všechny látky, které mohou v průběhu výroby vymizet; jakékoliv nadsazení se musí uvést a odůvodnit,
- uvedení stupňů výroby, ve kterých se provádí odběr vzorků pro kontrolní zkoušky v průběhu výrobního procesu, a stanovených limitů, pokud jiné údaje v dokumentaci přiložené k žádosti ukazují, že jsou takové zkoušky nezbytné pro kontrolu jakosti konečného přípravku,
- experimentální studie validující výrobní postup a v případě potřeby plán validace postupu pro výrobní šarže,
- pro sterilní přípravky, pokud se používají podmínky sterilizačního procesu neuvedené v lékopise, podrobnosti o používaných procesech sterilizace a/nebo septických postupech.

C. KONTROLA VÝCHOZÍCH SUROVIN**1. Všeobecné požadavky**

Pro účely tohoto odstavce se „výchozími surovinami“ rozumějí všechny složky veterinárního léčivého přípravku a případně jeho vnitřního obalu, včetně jeho uzavření, jak je uvedeno v oddíle A bodě 1 výše.

Registrační dokumentace obsahuje specifikace a informace o zkouškách, které mají být provedeny za účelem kontroly jakosti všech šarží výchozích surovin.

Rutinní zkoušky prováděné u každé šarže výchozích surovin musí odpovídat těm, které jsou uvedeny v žádosti o registraci. Jestliže jsou používány jiné zkoušky než ty, které jsou uvedeny v lékopise, musí být předloženy důkazy, že výchozí suroviny splňují požadavky na jakost podle daného lékopisu.

Pokud byl pro výchozí surovinu, účinnou látku nebo pomocnou látku vydán Evropským ředitelstvím pro kvalitu léčiv a zdravotní péče certifikát shody, představuje tento certifikát odkaz na příslušnou monografii *Evropského lékopisu*.

Pokud se odkazuje na certifikát shody, výrobce se žadateli písemně zaručí, že výrobní proces nebyl upraven od okamžiku udělení certifikátu shody Evropským ředitelstvím pro kvalitu léčiv a zdravotní péče.

Osvědčení o analýze se předloží pro výchozí suroviny za účelem prokázání shody se stanovenou specifikací.

1.1 Účinné látky

Uvede se jméno, adresa a odpovědnost každého výrobce a každé navržené místo výroby nebo zařízení zapojené do výroby a zkoušení účinné látky.

U dobře definované účinné látky může výrobce účinné látky nebo žadatel zařídit, aby výrobce účinné látky poskytl přímo příslušným orgánům ve formě samostatného dokumentu nazvaného základní dokument o účinné látce (Active Substance Master File) následující informace:

▼ **M2**

- a) podrobný popis výrobního procesu;
- b) popis kontroly jakosti během výroby;
- c) popis validace procesu.

V tomto případě však výrobce poskytne žadateli veškeré údaje, které mohou být pro žadatele nezbytné, aby převzal odpovědnost za veterinární léčivý přípravek. Výrobce písemně potvrdí žadateli, že zajistí shodu mezi jednotlivými šaržemi a nezmění výrobní proces nebo specifikace, aniž by informoval žadatele. Dokumenty a údaje přikládané k žádosti o takovou změnu se dodají příslušným orgánům. Tyto dokumenty a údaje se rovněž dodají žadateli, pokud se týkají části základního dokumentu o účinné látce týkající se žadatele.

Pokud není k dispozici certifikát shody pro účinnou látku, musí být dále poskytnuty informace o způsobu výroby, kontrole jakosti a nečistotách, jakož i důkaz o molekulové struktuře:

1. Informace o výrobním procesu zahrnují popis výrobního procesu účinné látky, který představuje závazek žadatele k výrobě účinné látky. Uvede se výčet všech surovin potřebných k výrobě účinné látky či účinných látek s vyznačením, ve kterém stupni procesu se daná surovina použije. Poskytnou se informace o jakosti a kontrole těchto surovin. Doloží se, že suroviny splňují standardy vhodné pro jejich zamýšlené použití.
2. Informace o kontrole jakosti musí obsahovat informace o zkouškách (včetně kritérií přijatelnosti) prováděných při každém kritickém kroku, informace o jakosti a kontrole meziproduktů a validaci procesu a/nebo případně hodnotících studiích. V případě potřeby musí také obsahovat validační údaje pro analytické metody použité v souvislosti s účinnou látkou.
3. V informacích o nečistotách se uvedou očekávané nečistoty společně s hladinami a charakteristikou pozorovaných nečistot. Pokud je to důležité, uvedou se zde také informace o bezpečnosti těchto nečistot.
4. U biotechnologických veterinárních léčivých přípravků musí doklad molekulové struktury obsahovat schematickou sekvenci aminokyselin a relativní molekulovou hmotnost.

1.1.1 Účinné látky uvedené v lékopisech

Obecné a konkrétní monografie *Evropského lékopisu* se použijí na všechny účinné látky, které jsou v něm uvedeny.

Jsou-li složky v souladu s požadavky *Evropského lékopisu* nebo lékopisu jednoho z členských států, považují se ustanovení čl. 12 odst. 3 písm. i) za splněná. V tomto případě se popis analytických metod a postupů nahradí v každém příslušném oddíle odpovídajícím odkazem na daný lékopis.

V případech, kdy je specifikace uvedená v monografii *Evropského lékopisu* nebo v národním lékopise členského státu nedostatečná pro zajištění jakosti látky, mohou příslušné orgány požadovat od žadatele vhodnější specifikace, včetně limitů pro konkrétní nečistoty s validovanými zkušebními postupy.

Příslušné orgány informují orgány odpovědné za daný lékopis. Držitel rozhodnutí o registraci poskytne orgánům příslušného lékopisu podrobnosti o údajné nedostatečnosti a o použitých doplňujících specifikacích.

V případech, kdy není účinná látka popsána v monografii *Evropského lékopisu*, a v případech, kdy je účinná látka popsána v lékopise členského státu, může se použít uvedená monografie.

V případech, kdy účinná látka není popsána ani v *Evropském lékopise*, ani v lékopise členského státu, může být uznán soulad s monografií třetí země, pokud je prokázána jeho vhodnost; v takových případech předloží žadatel kopii monografie, případně společně s překladem. Uvedeny musí být údaje prokazující schopnost monografie odpovídajícím způsobem kontrolovat jakost účinné látky.

1.1.2 Účinné látky neuvedené v lékopise

Složky, které nejsou uvedeny v žádném lékopise, se popisují formou monografie s těmito body:

- a) název složky splňující požadavky oddílu A bodu 2 musí být doplněn všemi obchodními nebo vědeckými synonymy;

▼ **M2**

- b) definice látky uvedená formou podobnou té, která je používána v *Evropském lékopise*, musí být provázena všemi nezbytnými vysvětlujícími důkazy, zejména týkajícími se molekulové struktury. Pokud mohou být látky popsány pouze způsobem jejich výroby, měl by být popis dostatečně podrobný, aby charakterizoval látku, která je stálá jak svým složením, tak svými účinky;
- c) způsoby identifikace mohou být popsány formou úplných postupů používaných pro výrobu látky a formou zkoušek, které by měly být prováděny rutinně;
- d) zkoušky na čistotu se popisují ve vztahu ke každé jednotlivé očekávané nečistotě, zejména těm, které mohou mít škodlivý účinek, a případně těm, které s ohledem na kombinaci látek, jichž se žádost týká, mohly nežádoucím způsobem ovlivnit stabilitu léčivého přípravku nebo zkreslit analytické výsledky;
- e) zkoušky a limity ke kontrole parametrů důležitých pro konečný přípravek, například se popisuje velikost částic a sterilita a metody musí být popsány a popřípadě validovány;
- f) s ohledem na komplexní látky rostlinného nebo živočišného původu je nutné rozlišovat, kdy mnohonásobné farmakologické účinky činí chemickou, fyzikální nebo biologickou kontrolu hlavních složek nezbytnou, a případ látek obsahujících jednu či více skupin složek s podobnou účinností, pro něž může být dovolena metoda stanovující celkový obsah.

Tyto údaje doloží, že navrhovaný soubor zkušebních postupů je dostatečný pro kontrolu jakosti účinné látky ze stanoveného zdroje.

1.1.3 Fyzikálně-chemické vlastnosti, které mohou ovlivnit biologickou dostupnost

Následující informace o účinných látkách, ať jsou, či nejsou uvedeny v lékopisech, se předkládají jako součást obecného popisu účinných látek, pokud na nich závisí biologická dostupnost veterinárního léčivého přípravku:

- krystalická forma a koeficienty rozpustnosti,
- velikost částic, případně po upráškování,
- stupeň solvatace,
- rozdělovací koeficient olej/voda,
- hodnoty pK/pH.

První tři odrážky se nepoužijí pro látky užívané pouze v roztoku.

1.2 Pomocné látky

Obecné a konkrétní monografie *Evropského lékopisu* se použijí na všechny účinné látky, které jsou v něm uvedeny.

Pomocné látky splňují požadavky odpovídající monografie *Evropského lékopisu*. Pokud taková monografie neexistuje, je možné učinit odkaz na lékopis členského státu. V případě neexistence takové monografie je možné učinit odkaz na lékopis třetí země. V tomto případě je třeba doložit vhodnost takové monografie. V případě potřeby musí být požadavky monografie doplněny doplňujícími zkouškami ke kontrole parametrů, např. velikosti částic, sterility, reziduálních rozpouštědel. V případě neexistence monografie lékopisu musí být navržena a odůvodněna specifikace. Je třeba dodržovat požadavky na specifikace stanovené v oddíle 1.1.2 (písm. a) až e)) pro účinnou látku. Předloženy musí být navrhované metody a k nim přiložené validační údaje.

Barviva, která jsou přidávána do veterinárních léčivých přípravků, splňují požadavky směrnice Rady 78/25/EHS, s výjimkou určitých veterinárních léčivých přípravků pro topické použití, např. insekticidní obojky a ušní známky, u nichž je použití jiných barviv odůvodněno.

Barviva musí splňovat kritéria pro čistotu stanovená směrnicí Komise 95/45/ES⁽¹⁾.

U nových pomocných látek, tedy u pomocné látky či pomocných látek používaných ve veterinárním léčivém přípravku poprvé nebo novou cestou podání, musí být poskytnuty podrobné informace o výrobě, vlastnostech a kontrolách s křížovými odkazy na přiložené údaje o bezpečnosti, klinické i neklinické.

(1) Úř. věst. L 226, 22.9.1995, s. 1.

▼ **M2**1.3 *Systémy uzavření vnitřního obalu*

1.3.1 Účinná látka

Poskytnuty musí být informace o systému uzavření vnitřního obalu pro účinnou látku. Úroveň požadovaných informací je určena podle fyzikálního stavu (kapalného, pevného) účinné látky.

1.3.2 Konečný přípravek

Poskytnuty musí být informace o systému uzavření vnitřního obalu pro konečný přípravek. Úroveň požadovaných informací je určena podle cesty podání veterinárního léčivého přípravku a fyzikálního stavu (kapalného, pevného) lékové formy.

Balící materiály splňují požadavky odpovídající monografii *Evropského lékopisu*. Pokud taková monografie neexistuje, je možné uvést odkaz na lékopis členského státu. V případě neexistence takové monografie je možné uvést odkaz na lékopis třetí země. V tomto případě musí být doložena vhodnost takové monografie.

Pokud neexistuje monografie lékopisu, je třeba navrhnout a odůvodnit specifikaci pro obalový materiál.

Uvedou se vědecké údaje o volbě a vhodnosti obalového materiálu.

U nových obalových materiálů, které jsou v kontaktu s přípravkem, se uvedou informace o jejich složení, výrobě a bezpečnosti.

Uvedou se specifikace a v případě potřeby údaje o výkonnosti pro jakékoli zařízení pro dávkování nebo podávání veterinárního léčivého přípravku.

1.4 *Látky biologického původu*

Pokud se při výrobě veterinárních léčivých přípravků použijí suroviny jako např. mikroorganismy, tkáně rostlinného nebo živočišného původu, buňky nebo tekutiny (včetně krve) lidského nebo zvířecího původu nebo biotechnologické buněčné konstrukty, musí být popsán a dokumentován původ a historie výchozích surovin.

Popis výchozí suroviny musí zahrnovat výrobní strategii, purifikační/inaktivační postupy s jejich validací a veškeré kontrolní postupy v průběhu výrobního procesu určené k zajištění jakosti, bezpečnosti a shody mezi jednotlivými šaržemi konečného přípravku.

Jsou-li používány buněčné banky, je nutno prokázat, že vlastnosti buněk v pasáži použité pro výrobu a v pasáži následující zůstaly nezměněny.

Inokula, buněčné banky, směsi séra, a je-li to možné, zdroje surovin musí být zkoušeny na nepřítomnost cizích agens.

Používá-li se výchozích surovin živočišného nebo lidského původu, musí se popsat opatření pro zajištění nepřítomnosti potenciálních patogenních agens.

Pokud je přítomnost potenciálně patogenních cizích agens nevyhnutelná, lze příslušnou surovinu použít jen tehdy, když další zpracování zajistí jejich odstranění a/nebo inaktivaci, což musí být validováno.

Poskytnuta musí být dokumentace dokládající, že inokula, buněčná inokula, šarže séra a další suroviny živočišného původu důležité pro přenos TSE jsou v souladu s *Pokynem pro minimalizaci rizika přenosu agens zviřecí spongiformní encefalopatie prostřednictvím humánních a veterinárních léčivých přípravků* ⁽¹⁾, jakož i s odpovídající monografií *Evropského lékopisu*. K prokázání souladu je možné použít certifikáty shody vydané Evropským ředitelstvím pro kvalitu léčiv a zdravotní péče, s odkazem na příslušnou monografii *Evropského lékopisu*.

D. KONTROLNÍ ZKOUŠKY PROVÁDĚNÉ VE STÁDIU MEZIPRODUKTŮ VÝROBNÍHO PROCESU

Registrační dokumentace musí obsahovat údaje týkající se kontrolních zkoušek přípravku, které mohou být prováděny při výrobě ve stádiu meziprojektu za účelem zajištění souladu technických charakteristik a výrobního procesu.

Tyto zkoušky jsou nezbytné pro ověření shody veterinárního léčivého přípravku se složením, pokud žadatel výjimečně navrhne analytický postup pro zkoušení konečného přípravku, který nezahrnuje stanovení obsahu všech účinných látek

⁽¹⁾ Úř. věst. C 24, 28.1.2004, s. 6.

▼ **M2**

(nebo všech pomocných látek, které podléhají stejným požadavkům jako účinné látky).

Totéž platí, pokud kontrola jakosti konečného přípravku závisí na kontrolních zkouškách v průběhu výrobního procesu, zejména jestliže je léčivý přípravek v podstatě definován svým způsobem výroby.

Jestliže může být meziprodukt před dalším zpracováním nebo primárním sestavením skladován, musí být doba použitelnosti meziprojektu definována na základě údajů získaných ze studií stability.

E. KONTROLNÍ ZKOUŠKY KONEČNÉHO PŘÍPRAVKU

Pro kontrolu konečného přípravku zahrnuje šarže konečného přípravku všechny jednotky lékové formy, které jsou vyrobeny z téhož počátečního množství surovin a prošly stejnou řadou výrobních a/nebo sterilizačních operací, nebo v případě kontinuálního výrobního procesu všechny jednotky vyrobené v daném časovém intervalu.

V žádosti o registraci se uvedou ty zkoušky, které jsou rutinně prováděny u každé šarže konečného přípravku. Musí být uvedena četnost zkoušek, které nejsou prováděny rutinně. Uvedou se limity pro propouštění.

Registrační dokumentace musí obsahovat údaje týkající se kontrolních zkoušek konečného přípravku při propouštění. Údaje musí být předloženy v souladu s následujícími požadavky.

Ustanovení příslušných monografií a obecných kapitol *Evropského lékopisu*, nebo pokud tyto neexistují, lékopisu členského státu, se použijí na všechny přípravky, které jsou v nich uvedené.

Pokud jsou použity jiné zkušební postupy a limity, než jsou uvedeny v příslušných monografiích a obecných kapitolách *Evropského lékopisu*, nebo pokud v něm nejsou uvedeny, v lékopise členského státu, musí být předložen důkaz, že by konečný přípravek, pokud by byl zkoušen podle daných monografií, splňoval požadavky na jakost daného lékopisu pro příslušnou lékovou formu.

1. Obecné vlastnosti konečného přípravku

Určité zkoušky obecných vlastností přípravku musí být vždy zařazeny mezi zkoušky konečného přípravku. Tyto zkoušky, jsou-li použitelné, se týkají kontroly průměrných hmotností a maximálních odchylek, mechanických, fyzikálních nebo mikrobiologických zkoušek, organoleptických vlastností, fyzikálních vlastností, jako jsou hustota, pH, index lomu. Pro každou z těchto vlastností musí žadatel určit standardy a přípustné limity pro každý jednotlivý případ.

Podmínky zkoušek, případně používaná zařízení/přístroje a standardy musí být přesně popsány, pokud nejsou uvedeny v *Evropském lékopise* nebo v lékopise členského státu; totéž platí v případech, kdy nejsou metody předepsané těmito lékopisy použitelné.

Dále musí být pevné lékové formy pro podání ústy podrobeny *in vitro* studiím uvolňování a rychlosti disoluce účinné látky nebo látek, pokud nejsou zdůvodněny jinak. Tyto studie musí být rovněž provedeny, pokud jde o podání jiným způsobem a pokud to příslušné orgány daného členského státu považují za nezbytné.

2. Identifikace a stanovení obsahu účinné látky či látek

Identifikace a stanovení účinné látky či účinných látek se provedou buď u reprezentativního vzorku výrobní šarže, nebo u určitého počtu jednotek pro dávkování analyzovaných jednotlivě.

Pokud pro to není dostatečné odůvodnění, nesmí maximální přijatelná odchylka obsahu účinné látky v konečném přípravku přesahovat v okamžiku vyrobení $\pm 5\%$.

Na základě zkoušek stability musí výrobce navrhnout a odůvodnit maximální přijatelné odchylky pro obsah účinné látky v konečném přípravku na konci navržené doby použitelnosti.

V určitých případech zvláště složitých směsí, pokud by stanovení obsahu účinných látek, které jsou velmi početné nebo přítomné ve velmi nízkých množstvích, vyžadovalo složité, obtížně proveditelné zkoušení každé výrobní šarže, může být stanovení obsahu jedné nebo více účinných látek v konečném přípravku vynecháno za výslovné podmínky, že jsou taková stanovení prováděna při výrobě ve stadiu meziprojektů. Tento zjednodušený postup nesmí být

▼ **M2**

rozšířen na charakterizaci daných látek. Musí být doplněn metodou kvantitativního hodnocení umožňující příslušným orgánům ověřit shodu léčivého přípravku s jeho specifikací poté, co byl uveden na trh.

Biologické stanovení obsahu *in vivo* nebo *in vitro* je povinné, pokud fyzikálně-chemické metody nemohou poskytnout dostatečné informace o jakosti přípravku. Takové stanovení obsahu zahrnuje pokud možno referenční materiály a statistickou analýzu umožňující výpočet mezi spolehlivostí. Pokud tyto zkoušky nemohou být provedeny s konečným přípravkem, mohou být provedeny při výrobě ve stadiu meziproduktů, a to co nejpozději ve výrobním procesu.

Pokud během výroby konečného přípravku dochází k rozkladu, musí být uvedeno maximální přípustné množství jednotlivých a celkových rozkladných produktů bezprostředně po výrobě.

Pokud údaje uvedené v oddíle B ukazují, že při výrobě léčivého přípravku je použito významného nadsazení účinné látky, nebo pokud údaje o stabilitě ukazují, že obsah účinné látky klesá během skladování, musí popis kontrolních zkoušek konečného přípravku případně obsahovat chemické a v případě potřeby toxikologicko-farmakologické zhodnocení změn, kterými tato látka prochází, a případně charakterizaci a/nebo stanovení obsahu rozkladných produktů.

3. Identifikace a stanovení obsahu pomocných látek

Identifikace a určení horního a dolního limitu jsou povinné pro každou jednotlivou antimikrobiologickou konzervační látku a pro všechny pomocné látky, které mohou ovlivnit biologickou dostupnost účinné látky, ledaže je biologická dostupnost zaručena jinými vhodnými zkouškami. Identifikace a určení horního a dolního limitu jsou povinné pro všechny antioxidanty a pro všechny pomocné látky, které mohou nepříznivě ovlivnit fyziologické funkce, přičemž zkouška nižšího limitu se provede také pro antioxidanty v době propouštění.

4. Zkoušky bezpečnosti

Kromě toxikologicko-farmakologických zkoušek předložených se žádostí o registraci musí být údaje o zkouškách bezpečnosti, jako je sterilita a bakteriální endotoxiny, zahrnuty mezi analytické údaje, pokud se takové zkoušky musí provádět rutinně pro ověření jakosti přípravku.

F. ZKOUŠKY STABILITY

1. Účinná látka či účinné látky

Přesně určena musí být doba reatestace a podmínky skladování účinné látky s výjimkou případu, kdy je účinná látka předmětem monografie *Evropského lékopisu* a výrobce konečného přípravku provádí kompletní opakované zkoušky účinné látky bezprostředně před jejím použitím ve výrobě konečného přípravku.

Společně s určenou dobou reatestace a podmínkami skladování musí být předloženy údaje o stabilitě. Uveden musí být typ provedených studií stability, použitých protokolů, analytických postupů a jejich validace společně s podrobnými výsledky. Musí být poskytnut závazek stability se souhrnem protokolu.

Pokud je však pro danou léčivou látku z navrženého zdroje k dispozici certifikát shody, který přesně stanoví dobu reatestace a podmínky skladování, údaje o stabilitě pro danou účinnou látku z tohoto zdroje se nepožadují.

2. Konečný přípravek

Uvede se popis zkoušek, na jejichž základě byly stanoveny doba použitelnosti, doporučené podmínky skladování a specifikace na konci doby použitelnosti navržené žadatelem.

Uveden musí být typ provedených studií stability, použitých protokolů, analytických postupů a jejich validace společně s podrobnými výsledky.

Pokud konečný přípravek vyžaduje, aby byl před podáním rekonstituován nebo ředěn, předloží se podrobnosti o navrhované době použitelnosti a specifikace pro rekonstituovaný/ředěný přípravek podložené odpovídajícími údaji o stabilitě.

V případě vícedávkových obalů musí být popřípadě uvedeny údaje o stabilitě, které odůvodňují stanovení doby použitelnosti pro přípravek po jeho prvním otevření, a definovány specifikace v průběhu používání.

Pokud existuje možnost, že v konečném přípravku vznikají rozkladné produkty, musí je žadatel uvést a určit způsoby identifikace a zkušební postupy.

▼ **M2**

Závěry musí obsahovat výsledky analýz odůvodňující navrženou dobu použitelnosti a v případě potřeby dobu použitelnosti v průběhu používání za doporučených podmínek skladování a specifikace konečného přípravku na konci doby použitelnosti a v případě potřeby doby použitelnosti v průběhu používání konečného přípravku za těchto doporučených podmínek skladování.

Musí být uvedeno maximální přijatelné množství jednotlivých a celkových rozkladných produktů na konci doby použitelnosti.

Studie interakce mezi přípravkem a vnitřním obalem se předloží, pokud lze riziko takové interakce považovat za možné, zvláště pokud jde o injekční přípravky.

Předložen musí být závazek stability se souhrnem protokolu.

G. DALŠÍ INFORMACE

Registrační dokumentace může obsahovat informace týkající se jakosti veterinárního léčivého přípravku, které nejsou zahrnuty v předcházejících oddílech.

V případě medikovaných premixů (přípravků určených pro začlenění do medikovaných krmiv) musí být předloženy informace o přidaném množství, pokynech pro zahrnutí, homogenitě v krmivu, kompatibilitě a vhodnosti krmiv, stabilitě v krmivu a o navržené době použitelnosti v krmivu. Rovněž musí být uvedena specifikace pro medikovaná krmiva, vyrobená s použitím těchto premixů v souladu s doporučenými pokyny pro použití.

ČÁST 3: ZKOUŠKY BEZPEČNOSTI A REZIDUÍ

Údaje a dokumenty přikládané k žádosti o registraci podle druhé a čtvrté odrážky čl. 12 odst. 3 písm. j) musí být předloženy v souladu s následujícími požadavky.

A. Zkoušky bezpečnosti**KAPITOLA I: PROVÁDĚNÍ ZKOUŠEK**

Dokumentace týkající se bezpečnosti má prokázat:

- a) možnou toxicitu veterinárního léčivého přípravku a jakékoliv nebezpečné nebo nežádoucí toxické účinky, které se mohou objevit při navržených podmínkách použití u zvířat; tyto účinky by měly být hodnoceny s ohledem na závažnost daných patologických stavů;
- b) možné škodlivé účinky reziduí veterinárního léčivého přípravku nebo látky v potravinách získaných z léčených zvířat pro člověka a problémy, které mohou tato rezidua působit při průmyslovém zpracování potravin;
- c) možná rizika, která mohou vznikat v důsledku vystavení lidí veterinárnímu léčivému přípravku, například při jeho podávání zvířeti;
- d) možná rizika pro životní prostředí vznikající v důsledku použití veterinárního léčivého přípravku.

Veškeré výsledky musí být spolehlivé a obecně platné. Kdykoliv je to na místě, použijí se při navrhování zkušebních metod a hodnocení výsledků matematické a statistické postupy. Poskytnuty musí být dále informace o léčebném potenciálu přípravku a o rizicích spojených s jeho použitím.

V některých případech může být nezbytné zkoušet metabolity původní látky, pokud tyto metabolity představují rezidua, která je nutno vzít v úvahu.

S pomocnou látkou použitou v oblasti léčiv poprvé se musí zacházet jako s účinnou látkou.

1. Přesná identifikace přípravku a jeho účinné látky či účinných látek

- mezinárodní nechráněný název (INN),
- název podle Mezinárodní unie pro čistou a užitou chemii (IUPAC),
- číslo CAS (Chemical Abstract Service),
- léčebná, farmakologická a chemická klasifikace,
- synonyma a zkratky,
- strukturální vzorec,
- molekulární vzorec,
- molekulová hmotnost,

▼ M2

- stupeň nečistoty,
- kvalitativní a kvantitativní složení nečistot,
- popis fyzikálních vlastností,
- bod tání,
- bod varu,
- tenze par,
- rozpustnost ve vodě a organických rozpouštědlech vyjádřená v g/l, s uvedením teploty,
- hustota,
- index lomu, optická otáčivost atd.,
- složení přípravku.

2. Farmakologie

Farmakologické studie mají zásadní význam pro objasňování mechanismů, které vyvolávají léčebné účinky veterinárního léčivého přípravku, a proto by farmakologické studie prováděné na pokusných a cílových druzích zvířat měly být uvedeny v části 4.

Farmakologické studie však mohou rovněž napomáhat porozumění toxikologickým jevům. Pokud má veterinární léčivý přípravek farmakologické účinky, které nejsou provázeny toxickou odpovědí, nebo je působí v dávkách nižších než jsou dávky nutné k vyvolání toxické odpovědi, musí být navíc tyto farmakologické účinky zohledněny při posuzování bezpečnosti veterinárního léčivého přípravku.

Dokumentaci týkající se bezpečnosti musí proto vždy předcházet podrobnosti o farmakologických zkouškách prováděných na laboratorních zvířatech a veškeré významné informace pozorované při klinických hodnoceních u cílového zvířete.

2.1 Farmakodynamika

Poskytnuty musí být informace o mechanismu působení účinné látky či účinných látek, společně s informacemi o primárních a sekundárních farmakodynamických účincích za účelem lepšího porozumění jakýmkoli nežádoucím účinkům při studiích na zvířatech.

2.2 Farmakokinetika

Poskytnuty musí být údaje o osudu účinné látky a jejích metabolitů u druhů zvířat používaných v toxikologických studiích, zahrnující absorpci, distribuci, metabolismus a vylučování (ADME). Tyto údaje musí být ve vztahu k poměru dávka/účinek tak, jak byly zjištěny ve farmakologických a toxikologických studiích za účelem zjištění odpovídajícího vystavení. Porovnání s farmakokinetickými údaji získanými ve studiích na cílových druzích zvířat, část 4 kapitola I oddíl A.2, musí být zahrnuty v části 4 za účelem stanovení významnosti výsledků získaných v toxikologických studiích toxicity u cílových druhů zvířat.

3. Toxikologie

Dokumentace týkající se toxikologie musí dodržovat pokyny ohledně obecného přístupu ke zkoušení vydané agenturou a pokyny ke konkrétním studiím. Tyto pokyny zahrnují:

- 1) základní zkoušky požadované pro všechny nové veterinární léčivé přípravky určené pro použití u zvířat určených k produkci potravin za účelem posouzení bezpečnosti jakýchkoli reziduí přítomných v potravinách pro lidskou spotřebu;
- 2) doplňující zkoušky, které mohou být požadovány v závislosti na konkrétních toxikologických obavách, jako např. těch spojených se strukturou, třídou a způsobem působení účinné látky či účinných látek;
- 3) zvláštní zkoušky, které mohou být přínosné při interpretaci údajů získaných ze základních nebo doplňujících zkoušek.

Tyto studie musí být prováděny na účinné látce či účinných látkách, nikoli na formulovaném přípravku. Pokud jsou požadovány studie na formulovaném přípravku, jsou konkretizovány v následujícím textu.

▼ **M2**3.1. *Toxicita po jedné dávce*

Zkoušky toxicity po jedné dávce mohou být použity ke stanovení:

- možných účinků akutního předávkování u cílových druhů zvířat,
- možných účinků náhodného podání lidem,
- dávek, které mohou být využity ve zkouškách po opakovaných dávkách.

Zkoušky toxicity po jedné dávce by měly odhalit akutní toxické účinky látky a časový průběh jejich začátku a odeznění.

Prováděné zkoušky musí být voleny tak, aby poskytovaly informace o bezpečnosti uživatele, např. jestliže se předpokládá významná expozice uživatele veterinárního léčivého přípravku inhalací nebo kontaktem s kůží, měly by být tyto cesty expozice zkoušeny.

3.2. *Toxicita po opakovaných dávkách*

Zkoušky toxicity po opakovaných dávkách jsou určeny k odhalení jakýchkoli fyziologických a/nebo patologických změn vyvolaných opakovaným podáním hodnocené účinné látky nebo kombinace účinných látek a ke stanovení, jak tyto změny souvisí s dávkováním.

V případě farmakologických účinných látek nebo veterinárních léčivých přípravků určených výlučně k použití u zvířat, která nejsou určena k produkci potravin, postačuje obvykle jedna zkouška toxicity po opakovaných dávkách u jednoho druhu laboratorních zvířat. Tuto zkoušku lze nahradit zkouškou prováděnou u cílového druhu zvířat. Frekvence a cesta podání a trvání zkoušky by měly být zvoleny s ohledem na navrhované podmínky klinického použití. Zkoušející uvede důvody pro rozsah a trvání zkoušky a zvolené dávky.

V případě látek nebo veterinárních léčivých přípravků určených k použití u zvířat určených k produkci potravin by měla být zkouška toxicity po opakovaných dávkách (90 dní) provedena u hlodavců a u jiného druhu zvířat, než jsou hlodavci, za účelem stanovení cílových orgánů a toxikologických koncových bodů a stanovení vhodných druhů zvířat a dávek, které budou případně použity, pokud budou prováděny zkoušky chronické toxicity.

Zkoušející uvede důvody pro volbu druhů, s ohledem na dostupné znalosti o metabolismu přípravku u zvířat a u lidí. Zkoušená látka se podává dutinou ústní. Zkoušející zřetelně uvede důvody pro volbu metody, frekvence podávání a délku zkoušek.

Nejvyšší dávka se za obvyklých okolností zvolí tak, aby se ukázaly škodlivé účinky. Nejnižší dávka by neměla vyvolat žádné známky toxického působení.

Hodnocení toxických účinků je založeno na sledování chování, růstu, na hematologických a fyziologických zkouškách, zejména těch, které se týkají mechanismu vylučování, a také na pitevních zprávách a průvodních histologických údajích. Výběr a rozsah každé skupiny zkoušek závisí na použitém druhu zvířete a na stavu vědeckého poznání v dané době.

V případě nových kombinací známých látek, které byly zkoušeny v souladu s ustanoveními této směrnice, mohou být zkoušky toxicity po opakovaných dávkách, pokud zkoušky toxicity neprokázaly potenciaci nebo nové toxické účinky, vhodně pozměněny zkoušejícím, který musí předložit své důvody pro takové změny.

3.3. *Snášenlivost u cílových druhů zvířat*

Musí být předložen souhrn informací o veškerých příznacích nesnášenlivosti, které byly pozorovány při studiích provedených, obvykle za použití konečného složení přípravku, u cílových druhů zvířat v souladu s požadavky části 4 kapitoly I oddílu B. Uvedou se dotčené zkoušky, dávky, při kterých se nesnášenlivost projevila, a příslušné druhy zvířat a plemena. Dále se uvedou podrobnosti o veškerých neočekávaných fyziologických změnách. Zprávy z těchto studií v plném znění musí být obsaženy v části 4.

3.4. *Reprodukční toxicita, včetně vývojové toxicity*3.4.1. *Studie účinků na reprodukci*

Účelem této studie je stanovení možného zhoršení samčích či samičích reprodukčních funkcí nebo škodlivých účinků na potomstvo v důsledku podávání zkoušeného veterinárního léčivého přípravku nebo látky.

▼ **M2**

V případě farmakologicky účinných látek nebo veterinárních léčivých přípravků určených pro použití u zvířat určených k produkci potravin se studie účinků na reprodukci provádí formou vicegenerační studie reprodukce, jejímž cílem je stanovit jakékoli účinky na reprodukci savců. Tyto účinky zahrnují účinky na samčí a samičí plodnost, páření, zabřeznutí, implantaci, schopnost donosit plod až do termínu porodu, porod, laktaci, přežití, růst a vývoj potomka od narození přes odstavení, pohlavní zralost a následnou reprodukční funkci dospělého potomka. Použijí se nejméně tři různé dávky. Nejvyšší dávka se zvolí tak, aby se ukázaly škodlivé účinky. Nejnižší dávka by neměla vyvolat žádné známky toxického působení.

3.4.2 Studie vývojové toxicity

V případě farmakologicky účinných látek nebo veterinárních léčivých přípravků určených pro použití u zvířat určených k produkci potravin musí být provedeny zkoušky vývojové toxicity. Tyto zkoušky jsou určeny ke stanovení jakýchkoli nežádoucích účinků na březí samice a vývoj embrya a plodu po expozici samice v době od implantace, během těhotenství až do dne před očekávaným porodem. Tyto nežádoucí účinky zahrnují zvýšenou toxicitu související s toxicitou pozorovanou u samic, které nejsou březí, smrt embrya či plodu, pozměněný růst plodu a strukturální změny plodu. Nezbytná je zkouška vývojové toxicity u potkanů. V závislosti na výsledcích může být nezbytné provést zkoušku u druhého druhu zvířat, v souladu se stanovenými pokyny.

V případě farmakologicky účinných látek nebo veterinárních léčivých přípravků neurčených pro použití u zvířat určených k produkci potravin musí být provedena studie vývojové toxicity nejméně u jednoho druhu zvířat, který může být cílovým druhem, pokud je přípravek určen k použití u samic, které mohou být použity k dalšímu chovu. Jestliže by však použití veterinárního léčivého přípravku vedlo k významné expozici uživatelů, musí být provedeny standardní studie vývojové toxicity.

3.5 Genotoxicita

Musí být provedeny zkoušky genotoxického potenciálu, jejichž účelem je odhalit změny, které látka může způsobit na genetickém buněčném materiálu. Jakákoli látka, která má být obsažena ve veterinárním léčivém přípravku poprvé, musí být posouzena z hlediska genotoxických vlastností.

U účinné látky či účinných látek se obvykle provádí standardní soubor zkoušek genotoxicity *in vitro* a *in vivo* v souladu se stanovenými pokyny. V některých případech může být rovněž nezbytné podrobit zkouškám jeden či více metabolitů, které se vyskytují jako rezidua v potravinách.

3.6 Karcinogenita

Při rozhodování o tom, zda je nezbytné zkoušení karcinogenicity, se musí přihlídnout k výsledkům zkoušek genotoxicity, vztahů struktury a účinku a k zjištěním ze zkoušek systémové toxicity, které mohou být důležité pro neoplastické léze v dlouhodobějších studiích.

Zohledněna musí být jakákoli známá druhová specifická mechanizmus toxicity, jakož i jakékoli rozdíly v metabolismu mezi zkoušenými druhy zvířat, cílovými druhy zvířat a člověkem.

Jestliže je zkoušení karcinogenicity nezbytné, obvykle se vyžaduje dvouletá studie na potkanech a osmnáctiměsíční studie na myších. V případě řádného vědeckého odůvodnění mohou být studie karcinogenity provedeny u jednoho druhu hlodavců, nejlépe u potkanů.

3.7 Výjimky

Pokud je veterinární léčivý přípravek určen k topickému použití, musí být posouzena systémová absorpce u cílových druhů zvířat. Pokud se prokáže, že je systémová absorpce zanedbatelná, nemusí být prováděny zkoušky toxicity po opakované dávce, zkoušky reprodukční toxicity a zkoušky karcinogenity s výjimkou případů, kdy:

- lze za stanovených podmínek použití očekávat pozření veterinárního léčivého přípravku zvířetem, nebo
- lze za stanovených podmínek použití očekávat expozici uživatele veterinárnímu léčivému přípravku jinými cestami než kontaktem s kůží, nebo
- účinná látka nebo metabolity se mohou dostat do potravin získaných z ošetřených zvířat.

▼ **M2****4. Další požadavky****4.1 Zvláštní studie**

V případě konkrétních skupin látek nebo jestliže účinky pozorované během zkoušek po opakovaných dávkách u zvířat zahrnují změny naznačující např. poruchy imunotoxicity a neurotoxicity nebo endokrinní poruchy, je nezbytné provést další zkoušení, např. studie citlivosti nebo zkoušky opožděné neurotoxicity. V závislosti na povaze přípravku může být nezbytné provést doplňující studie k posouzení základního mechanismu toxického účinku nebo potenciálu dráždivosti. Tyto studie jsou obvykle prováděny za použití konečného složení přípravku.

Při navrhování těchto studií a hodnocení jejich výsledků se zohlední stav vědeckého poznání a stanovené pokyny.

4.2 Mikrobiologické vlastnosti reziduí**4.2.1 Možné účinky na střevní mikroflóru člověka**

Potenciální mikrobiologické riziko, které představují rezidua antimikrobních látek pro střevní mikroflóru člověka, musí být zkoušeno v souladu se stanovenými pokyny.

4.2.2 Možné účinky na mikroorganismy používané pro průmyslové zpracování potravin

V některých případech může být nezbytné provést zkoušky ke stanovení toho, zda mikrobiologicky aktivní rezidua mohou narušovat technologické postupy při průmyslovém zpracování potravin.

4.3 Pozorování u lidí

Musí být předloženy informace o tom, zda jsou farmakologicky účinné látky veterinárního léčivého přípravku používány jako léčivé přípravky pro léčbu lidí; pokud tomu tak je, musí být vypracována zpráva o veškerých pozorovaných účincích (včetně nežádoucích účinků) u lidí a o jejich příčinách, pokud jsou důležité pro hodnocení bezpečnosti veterinárního léčivého přípravku, případně včetně výsledků uvedených ve zveřejněných studiích; pokud složky veterinárních léčivých přípravků samy o sobě nejsou používány nebo již nejsou používány jako léčivé přípravky pro léčbu lidí, musí být uvedeny důvody, proč tomu tak je.

4.4 Vývoj rezistence

Údaje o potenciálním výskytu rezistentních bakterií významných pro lidské zdraví jsou v případě veterinárních léčivých přípravků nezbytné. Obzvláště důležitý je v tomto ohledu mechanismus vývoje takové rezistence. Pokud je to nezbytné, musí být navržena opatření k omezení vývoje rezistence ze stanoveného použití veterinárního léčivého přípravku.

Rezistence významná pro klinické použití přípravku musí být řešena v souladu s částí 4. Pokud je to důležité, je třeba uvést křížové odkazy na údaje stanovené v části 4.

5. Bezpečnost uživatele

Tento oddíl obsahuje diskusi o účincích pozorovaných v předcházejících oddílech a uvádí je ve spojitost s typem a rozsahem expozice člověka danému přípravku za účelem formulování odpovídajících varování pro uživatele a dalších opatření v oblasti řízení rizik.

6. Hodnocení rizik pro životní prostředí**6.1 Hodnocení rizik pro životní prostředí u veterinárních léčivých přípravků, které neobsahují geneticky modifikované organismy nebo z geneticky modifikovaných organismů sestávají**

Hodnocení rizik pro životní prostředí se provádí za účelem posouzení možných škodlivých účinků, které může použití veterinárního léčivého přípravku mít na životní prostředí, a stanovení míry rizika takových účinků. Toto hodnocení rovněž stanoví veškerá bezpečnostní opatření, která mohou být nezbytná k omezení těchto rizik.

Toto hodnocení se za běžných okolností provádí ve dvou fázích. První fáze tohoto hodnocení musí být vždy provedena. Podrobnosti o hodnocení musí být

▼ M2

poskytnuty v souladu s přijatými pokyny. Toto hodnocení naznačí potenciální vystavení životního prostředí přípravku a míru rizika spojeného s jakoukoli takovou expozicí s přihlédnutím zejména k následujícím bodům:

- cílový druh zvířat a navrhovaný vzorec použití,
- způsob podávání, zejména pravděpodobný rozsah, ve kterém bude přípravek vstupovat přímo do systémů životního prostředí,
- možné vylučování přípravku, jeho účinných látek nebo významných metabolitů ošetřovanými zvířaty do životního prostředí; přetrvávání v exkretech,
- odstraňování nepoužitého veterinárního léčivého přípravku nebo odpadů z tohoto přípravku.

Ve druhé fázi musí být provedeno další konkrétní zkoušení osudu a účinků přípravku na konkrétní ekosystémy, v souladu se stanovenými pokyny. Zohledněn musí být rozsah vystavení životního prostředí přípravku a dostupné informace o fyzikálních/chemických, farmakologických a/nebo toxikologických vlastnostech dotčené látky či dotčených látek, včetně metabolitů v případě stanoveného rizika, které byly získány při provádění dalších zkoušek a hodnocení podle této směrnice.

6.2 Hodnocení rizik pro životní prostředí u veterinárních léčivých přípravků, které obsahují geneticky modifikované organismy nebo z geneticky modifikovaných organismů sestávají

V případě veterinárního léčivého přípravku, který obsahuje geneticky modifikované organismy nebo z geneticky modifikovaných organismů sestává, musí být k žádosti přiloženy rovněž dokumenty požadované podle článku 2 a části C směrnice 2001/18/ES.

KAPITOLA II: FORMA PŘEDLOŽENÍ ÚDAJŮ A DOKUMENTŮ

Registrační dokumentace týkající se zkoušek bezpečnosti musí obsahovat:

- seznam všech studií obsažených v registrační dokumentaci,
- prohlášení potvrzující, že uvedeny jsou všechny údaje známé žadateli v době podání žádosti o registraci, ať příznivé či nepříznivé,
- zdůvodnění upuštění od provedení jakéhokoli typu studie,
- vysvětlení pro zahrnutí alternativního typu studie,
- diskusi o přínosu, který může mít jakákoli studie, která časově předchází studiím provedeným v souladu se správnou laboratorní praxí podle směrnice 2004/10/ES k celkovému posouzení rizik.

Každá zpráva o studii musí obsahovat:

- kopii plánu (protokolu) studie,
- prohlášení o shodě se správnou laboratorní praxí tam, kde je to použitelné,
- popis použitých metod, zařízení a látek,
- popis a odůvodnění testovacího systému,
- dostatečně podrobný popis získaných výsledků, aby bylo možné výsledky kriticky zhodnotit nezávisle na jejich interpretaci autorem,
- případné statistické hodnocení výsledků,
- diskusi o výsledcích, s poznámkami o hodnotě dávky s pozorovaným účinkem a bez pozorovaného účinku, a o jakýchkoli neobvyklých pozorováních,
- podrobný popis a vyčerpávající diskusi o výsledcích studie bezpečnosti účinné látky a jejich významu pro hodnocení možných rizik, která představují rezidua pro člověka.

▼ **M2****B. Zkoušky reziduí****KAPITOLA I: PROVÁDĚNÍ ZKOUŠEK****1. Úvod**

Pro účely této přílohy se použijí definice nařízení Rady (EHS) č. 2377/90 ⁽¹⁾.

Účelem studií snižování obsahu (deplece) reziduí u požitelných tkání nebo vajec, mléka a medu získaných z ošetřených zvířat je stanovit, za jakých podmínek a v jakém rozsahu přetrvávají rezidua v potravinách získaných z těchto zvířat. Dále tyto studie umožní určit ochrannou lhůtu.

V případě veterinárních léčivých přípravků určených pro použití u zvířat určených k produkci potravin musí dokumentace týkající se reziduí prokázat:

1. v jakém rozsahu a po jakou dobu přetrvávají rezidua veterinárního léčivého přípravku nebo jeho metabolity v požitelných tkáních ošetřených zvířat nebo v mléku, vejcích a/nebo medu získaných z těchto zvířat;
2. že je možné stanovit reálnou ochrannou lhůtu, kterou lze za praktických podmínek chovu zvířat dodržet, za účelem zabránění veškerým rizikům pro zdraví spotřebitele potravin získaných z ošetřených zvířat nebo potíží při průmyslovém zpracování potravin;
3. že analytická metoda či analytické metody používané ve studii snižování obsahu (deplece) reziduí jsou dostatečně validované k tomu, aby poskytovaly nezbytné ujištění, že předložené údaje o reziduích jsou vhodné jako základ pro ochrannou lhůtu.

2. Metabolismus a kinetika reziduí*2.1. Farmakokinetika (absorpce, distribuce, metabolismus, vylučování)*

Musí být předložen souhrn farmakokinetických údajů s křížovým odkazem na farmakokinetické studie u cílových druhů zvířat předložené v části 4. Zpráva o studii v plném znění nemusí být předložena.

Účelem farmakokinetických studií ve vztahu k reziduím veterinárních léčivých přípravků je hodnocení absorpce, distribuce, metabolismus a vylučování přípravku u cílových druhů zvířat.

Konečný přípravek, nebo jeho složení, které má srovnatelné charakteristiky z hlediska biologické dostupnosti jako konečný přípravek, musí být cílovému druhu zvířat podáváno v maximální doporučené dávce.

S ohledem na způsob podání se plně popíše rozsah absorpce veterinárního léčivého přípravku. Pokud je prokázáno, že systémová absorpce přípravků pro topické podání je zanedbatelná, další studie reziduí se nepožadují.

Popíše se distribuce veterinárního léčivého přípravku u cílových druhů zvířat; zohlední se možnost vazby na bílkoviny plazmy nebo pasáž do mléka nebo vajec a akumulace lipofilních látek.

Popíše se cesty vylučování přípravku z cílového druhu zvířat. Stanoví se a charakterizují hlavní metabolity.

2.2. Snižování obsahu (deplece) reziduí

Účelem těchto studií, kterými se měří rychlost snižování obsahu reziduí v cílovém zvířeti po posledním podání léčivého přípravku, je stanovení ochranných lhůt.

Po podání konečné dávky veterinárního léčivého přípravku pokusnému zvířeti se validovanými analytickými metodami opakovaně, a to v dostatečném počtu opakování, stanoví přítomné množství reziduí; uvedou se technické postupy a spolehlivost a citlivost použitých metod.

3. Analytická metoda pro stanovení reziduí

Podrobně se popíše analytická metoda či analytické metody použité při studii (studiích) snižování obsahu (deplece) reziduí a její (jejich) validace.

Popíše se následující charakteristiky:

— specifčnost,

⁽¹⁾ Úř. věst. L 224, 18.8.1990, s. 1.

▼ M2

- správnost,
- přesnost,
- mez detekce,
- mez stanovitelnosti,
- praktičnost a použitelnost za běžných laboratorních podmínek,
- vnímavost k interferenci,
- stabilita přítomných reziduí.

Vhodnost navrhované analytické metody se zhodnotí s ohledem na stav vědeckého a technického poznání v době předložení žádosti.

Analytická metoda musí být předložena v mezinárodně schváleném formátu.

KAPITOLA II: FORMA PŘEDLOŽENÍ ÚDAJŮ A DOKUMENTŮ**1. Identifikace přípravku**

Musí být poskytnuta identifikace veterinárního léčivého přípravku či veterinárních léčivých přípravků používaná při zkoušení, včetně:

- složení,
- výsledků fyzikálních a chemických (účinnost a čistota) zkoušek pro příslušnou šarži či příslušné šarže,
- identifikace šarže,
- vztahu ke konečnému přípravku,
- zvláštní aktivity a radiologické čistoty značených látek,
- umístění značených atomů v molekule.

Registrační dokumentace týkající se zkoušek reziduí zahrnuje:

- seznam všech studií obsažených v registrační dokumentaci,
- prohlášení potvrzující, že uvedeny jsou všechny údaje známé žadateli v době podání žádosti o registraci, ať příznivé či nepříznivé,
- zdůvodnění upuštění od provedení jakéhokoli typu studie,
- vysvětlení pro zahrnutí alternativního typu studie,
- diskusi o přínosu, který může mít jakákoli studie, která časově předchází studiím provedeným v souladu se správnou laboratorní praxí (SLP) k celkovému posouzení rizik,
- návrh na ochrannou lhůtu.

Každá zpráva o studii musí obsahovat:

- kopii plánu (protokolu) studie,
- prohlášení o shodě se správnou laboratorní praxí tam, kde je to použitelné,
- popis použitých metod, zařízení a surovin,
- dostatečně podrobný popis získaných výsledků, aby bylo možné výsledky kriticky zhodnotit nezávisle na jejich interpretaci autorem,
- případné statistické hodnocení výsledků,
- diskusi o výsledcích,
- objektivní diskusi o získaných výsledcích a návrhy týkající se ochranných lhůt nezbytných k tomu, aby bylo zajištěno, že v potravinách získaných z ošetřených zvířat nejsou přítomna žádná rezidua, která by mohla představovat nebezpečí pro spotřebitele.

ČÁST 4: PŘEDKLINICKÉ ZKOUŠENÍ A KLINICKÁ HODNOCENÍ

Údaje a dokumenty přikládá k žádostem o registraci podle třetí odrážky čl. 12 odst. 3 písm. j) se předkládají v souladu s níže uvedenými požadavky.

▼ **M2****KAPITOLA I: POŽADAVKY NA PŘEDKLINICKÉ ZKOUŠENÍ**

Předklinická šetření jsou nezbytná ke stanovení farmakologické aktivity a snášenlivosti přípravku.

A. Farmakologie**A.1 Farmakodynamika**

Charakterizovány musí být farmakodynamické účinky účinné látky či účinných látek obsažených ve veterinárním léčivém přípravku.

Za prvé musí být dostatečně popsány mechanismus působení a farmakologické účinky, na kterých je založeno doporučené používání v praxi. Výsledky se vyjádří kvantitativně (s využitím například křivek postihujících závislost účinku na dávce, účinku na čase apod.) a pokud možno ve srovnání s látkou se známou účinností. Pokud se pro danou účinnou látku uvádí větší účinnost, musí být rozdíl prokázán a musí být ukázáno, že je statisticky významný.

Za druhé musí být uvedeno obecné farmakologické hodnocení účinné látky, se zvláštním odkazem na možné sekundární farmakologické účinky. Obecně se hodnotí účinky na hlavní tělesné funkce.

Hodnocení musí být jakýkoli vliv ostatních charakteristik přípravků (např. cesta podání nebo složení přípravku) na farmakologickou aktivitu účinné látky.

Hodnocení se posílí, pokud se doporučená dávka blíží dávce, která pravděpodobně způsobí nežádoucí účinky.

Zkušební techniky, nejedná-li se o standardní postupy, se popíší tak podrobně, aby je bylo možné opakovat, a zkoušející je validuje. Výsledky zkoušek musí být jasně uvedeny a v případě některých typů zkoušek musí být udána jejich statistická významnost.

Pokud nejsou předloženy řádné důvody pro opačný postup, musí být rovněž zhodnoceny jakékoliv kvantitativní změny odpovědi vyplývající z opakovaného podání látky.

Pevně dané kombinace účinných látek mohou vyplývat buď z farmakologických údajů nebo z klinických indikací. V prvním případě musí farmakodynamické a/nebo farmakokinetické studie prokázat ty interakce, které mohou činit samotnou kombinaci výhodnou pro klinické použití. V druhém případě, pokud se vědecké odůvodnění kombinace účinných látek hledá na základě klinického sledování, musí zkoušení stanovit, zda lze účinky očekávané od kombinace prokázat u zvířat, a musí být alespoň prověřena významnost veškerých nežádoucích účinků. Jestliže kombinace obsahuje novou účinnou látku, musí být tato látka předem podrobně zhodnocena.

A.2 Vývoj rezistence

U veterinárních léčivých přípravků jsou popřípadě nezbytné údaje o potenciálním výskytu klinicky důležitých rezistentních organismů. Obzvláště důležitý je v tomto ohledu mechanismus vývoje takové rezistence. Žadatel musí navrhnout opatření k omezení vývoje rezistence na základě určeného použití veterinárního léčivého přípravku.

Je-li to vhodné, je třeba uvést křížové odkazy na údaje stanovené v části 3.

A.3 Farmakokinetika

V rámci hodnocení klinické bezpečnosti a účinnosti veterinárního léčivého přípravku se požadují základní farmakokinetické údaje týkající se nové účinné látky.

Cíle farmakokinetických studií u cílových druhů zvířat lze rozdělit do tří hlavních oblastí:

- i) popisná farmakokinetika, která vede k hodnocení základních parametrů,
- ii) použití těchto parametrů ke sledování vztahů mezi režimem dávkování, plazmatickými a tkáňovými koncentracemi v průběhu času a farmakologickými, léčebnými anebo toxickými účinky,
- iii) kdykoliv je to na místě, je třeba porovnat kinetiku mezi různými cílovými druhy zvířat a zkoumat možné rozdíly mezi jednotlivými druhy zvířat, které mají dopad na bezpečnost a účinnost veterinárního léčivého přípravku u cílového zvířete.

U cílových druhů zvířat je provedení farmakokinetických studií v zásadě nezbytné jako doplněk k farmakodynamickým studiím s cílem napomoci stano-

▼ M2

vení účinných režimů dávkování (cesta a místo podání, dávka, interval dávkování, počet podání atd.). Požadovány mohou být doplňující farmakokinetické studie, aby stanovily režimy dávkování v souladu s některými populačními proměnnými.

Pokud byly farmakokinetické studie předloženy v části 3, může být na tyto studie učiněn křížový odkaz.

V případě nových kombinací známých látek, které byly zkoušeny dle ustanovení této směrnice, se farmakokinetické studie pevně dané kombinace nepožadují, pokud lze odůvodnit, že podání účinných látek v pevně dané kombinaci nemění jejich farmakokinetické vlastnosti.

Vhodné studie biologické dostupnosti ke stanovení bioekvivalence se provádí:

- v případě, kdy se porovnává veterinární léčivý přípravek s upraveným složením se stávajícím veterinárním léčivým přípravkem,
- v případě, kdy je nezbytné porovnat nový způsob nebo cestu podání se zavedeným způsobem či zavedenou cestou podání.

B. Snášlivost u cílových druhů zvířat

Hodnocena by měla být místní a systémová snášlivost veterinárního léčivého přípravku u cílových druhů zvířat. Účelem těchto studií je charakterizovat příznaky nesnášlivosti a stanovit dostatečné meze bezpečnosti za použití doporučené cesty či doporučených cest podání. Toho lze dosáhnout zvýšením léčebné dávky a/nebo prodloužením trvání léčby. Zpráva o těchto hodnoceních musí obsahovat podrobnosti o všech očekávaných farmakologických účincích a o všech nežádoucích účincích.

KAPITOLA II: POŽADAVKY NA KLINICKÁ HODNOCENÍ**1. Obecné zásady**

Účelem klinických hodnocení je prokázat nebo doložit účinek veterinárního léčivého přípravku po podání v navrhovaném režimu dávkování navrhovanou cestou podání a stanovit jeho indikace a kontraindikace podle druhu, věku, plemene a pohlaví, pokyny k jeho použití, jakož i veškeré nežádoucí účinky, které může mít.

Zkušební údaje musí být potvrzeny údaji získanými za běžných terénních podmínek.

Pokud nejsou předloženy řádné důvody, musí být klinická hodnocení provedena s využitím zvířat v kontrolních skupinách (kontrolovaná klinická hodnocení). Dosažená účinnost se porovná s účinností u cílových druhů zvířat, kterým byl podán veterinární léčivý přípravek registrovaný ve Společenství pro stejné indikace pro použití u stejných cílových druhů zvířat, nebo s výsledky v případě podání placebo nebo neošetřování. Musí být podány zprávy o všech získaných výsledcích, příznivých i nepříznivých.

V návrhu protokolu, v analýze a posouzení klinických hodnocení se použijí stanovené statistické zásady, s výjimkou odůvodněných případů.

V případě veterinárního léčivého přípravku určeného primárně k použití jako stimulant užitkovosti se zvláštní pozornost věnuje:

- 1) užitkovosti zvířat;
- 2) kvalitě živočišné produkce (smyslové, výživové, hygienické a technologické vlastnosti);
- 3) konverzi živin a růstu cílového druhu zvířat;
- 4) obecnému zdravotnímu stavu cílového druhu zvířat.

2. Provedení klinických hodnocení

Všechna veterinární klinická hodnocení musí být prováděna v souladu s podrobným protokolem hodnocení.

Klinická hodnocení v terénních podmínkách musí být prováděna v souladu se stanovenými zásadami správné klinické praxe, s výjimkou odůvodněných případů.

Před zahájením jakéhokoli hodnocení prováděného v terénních podmínkách musí být získán a zaznamenán informovaný souhlas majitele zvířat, která budou zařazena do hodnocení. Majitel zvířat musí být zejména písemně informován

▼ M2

o důsledcích, které má zařazení zvířat do hodnocení pro následné odstraňování ošetřených zvířat nebo pro získávání potravin z nich. Kopie tohoto oznámení, podepsaná a datovaná majitelem zvířat, se zařadí do dokumentace hodnocení.

Pokud není hodnocení prováděné v terénních podmínkách prováděno s využitím zaslepení, ustanovení článků 55, 56 a 57 se použijí obdobně pro označování na obalu přípravků určených k použití ve veterinárních hodnoceních v terénních podmínkách. Ve všech případech musí být obal výrazně a nesmazatelně označen slovy „pouze k veterinárnímu hodnocení prováděnému v terénních podmínkách“.

KAPITOLA III: ÚDAJE A DOKUMENTY

Dokumentace týkající se účinnosti musí obsahovat veškerou předklinickou a klinickou dokumentaci a/nebo výsledky hodnocení, příznivé či nepříznivé pro veterinární léčivé přípravky, aby umožnila objektivní celkové hodnocení rovnováhy rizik/přínosů přípravku.

1. Výsledky předklinických hodnocení

Kdykoli je to možné, uvádějí se výsledky:

- a) zkoušek prokazujících farmakologické působení;
- b) zkoušek prokazujících farmakodynamické mechanismy, které jsou podkladem léčebného účinku;
- c) zkoušek prokazujících hlavní farmakokinetický profil;
- d) zkoušek prokazujících bezpečnost cílového zvířete;
- e) zkoušek hodnotících rezistenci.

Pokud se v průběhu zkoušek vyskytnou neočekávané výsledky, musí být podrobně popsány.

Dále se u všech předklinických studií uvedou následující údaje:

- a) shrnutí;
- b) podrobný protokol hodnocení, ve kterém je uveden popis použitých metod, zařízení a látek, podrobnosti jako druh zvířat, věk, hmotnost, pohlaví, počet, plemeno nebo linie zvířat, identifikace zvířat, dávka, cesta a rozvrh podávání;
- c) případné statistické hodnocení výsledků;
- d) objektivní diskuse o získaných výsledcích vedoucí k závěrům o účinnosti a bezpečnosti veterinárního léčivého přípravku.

Pokud některý z těchto údajů zcela nebo částečně chybí, musí být podáno vysvětlení.

2. Výsledky klinických hodnocení

Každý zkoušející předloží veškeré údaje v případě individuálního ošetření na individuálních záznamových arších a v případě hromadného ošetření na hromadných záznamových arších.

Předložené údaje mají následující formu:

- a) jméno, adresa, funkce a kvalifikace pověřeného zkoušejícího;
- b) místo a datum provedení ošetření; jméno a adresa majitele zvířat;
- c) podrobnosti o protokolu klinického hodnocení s uvedením popisu použitých metod, včetně metod náhodného výběru a zaslepení, podrobnosti jako cesta podání, časový rozvrh podávání, dávka, identifikace zvířat zařazených do hodnocení, druhy zvířat, plemena nebo linie, věk, hmotnost, pohlaví, fyziologický stav;
- d) způsob chovu a krmení zvířat s uvedením složení krmiva a povahy a množství všech doplňkových látek;
- e) anamnéza (co možná nejúplnější), včetně výskytu a průběhu všech interkurentních onemocnění;
- f) diagnóza a použité prostředky pro její stanovení;
- g) klinické příznaky, pokud možno podle konvenčních kritérií;

▼ M2

- h) přesné určení složení veterinárního léčivého přípravku použitého v klinickém hodnocení a výsledky fyzikálních a chemických zkoušek pro příslušnou šarži či příslušné šarže;
- i) dávkování veterinárního léčivého přípravku, způsob, cesta a frekvence podávání a případná opatření přijatá při podávání (délka podání injekce atd.);
- j) délka trvání ošetřování a období následného pozorování;
- k) veškeré podrobnosti týkající se jiných veterinárních léčivých přípravků, které byly podávány v období, kdy jsou zvířata vyšetřována, před nebo současně se zkoušeným přípravkem, a v případě současného podání podrobnosti o všech pozorovaných interakcích;
- l) veškeré výsledky klinických hodnocení s úplným popisem výsledků na základě kritérií účinnosti a koncových bodů konkrétně uvedených v protokolu klinického hodnocení a případně včetně výsledků statistických hodnocení;
- m) veškeré údaje o všech nezamýšlených účincích, ať jsou škodlivé či nikoliv, a o všech opatřeních přijatých v jejich důsledku; pokud je to možné, prošetří se příčinný vztah;
- n) případně účinek na užitkovost zvířat;
- o) účinky na kvalitu potravin získaných z ošetřených zvířat, zejména jde-li o veterinární léčivé přípravky určené k použití jako stimulatory užitkovosti;
- p) závěr o bezpečnosti a účinnosti u každého individuálního případu nebo shrnutí závěrů z hlediska frekvencí nebo jiných vhodných proměnných v případě konkrétního hromadného ošetření.

Pokud jedna nebo více položek a) až p) chybí, musí být podáno odůvodnění.

Držitel rozhodnutí o registraci učiní veškerá nezbytná opatření, aby byly původní dokumenty, které tvořily základ předložených údajů, uchovány po dobu nejméně pěti let od uplynutí platnosti registrace veterinárního léčivého přípravku.

Pro každé klinické hodnocení se klinická pozorování shrnou v přehledu hodnocení a jejich výsledků, s uvedením zejména:

- a) počtu zvířat v kontrolních skupinách a počtu pokusných zvířat ošetřovaných individuálně nebo hromadně, s rozlišením podle druhu, plemene nebo linie, věku a pohlaví;
- b) počtu zvířat vyřazených předčasně z hodnocení a důvodů pro takové vyřazení;
- c) v případě zvířat z kontrolních skupin, zda:
 - nebyla nijak ošetřována nebo
 - jim bylo podáno placebo nebo
 - jim byl podáván jiný veterinární léčivý přípravek registrovaný ve Společenství pro stejnou indikaci k použití u stejných cílových druhů zvířat nebo
 - jim byla podávána stejná zkoušená účinná látka ve formě přípravku odlišného složení nebo odlišnou cestou;
- d) frekvence pozorovaných nežádoucích účinků;
- e) případně pozorování týkajících se účinku na užitkovost zvířat;
- f) podrobností týkajících se pokusných zvířat, u kterých může být zvýšené riziko v důsledku jejich věku, způsobu chovu nebo krmení, nebo účelu, pro který jsou určena, nebo zvířat, jejichž fyziologický nebo patologický stav vyžaduje zvláštní zřetel;
- g) statistických hodnocení výsledků.

Zkoušející na závěr vypracuje obecné závěry týkající se účinnosti a bezpečnosti veterinárního léčivého přípravku za navrhovaných podmínek použití, spolu s veškerými informacemi týkajícími se indikací a kontraindikací, dávkování a průměrné délky léčby a popřípadě veškerých pozorovaných interakcí s ostatními veterinárními léčivými přípravky nebo doplňkovými látkami v krmivech a veškerých zvláštních opatření, která mají být přijímána v průběhu léčby, a případně pozorovaných klinických příznaků předávkování.

▼ **M2**

V případě pevně daných kombinací léčivých látek zkoušející dále vypracuje závěry týkající se bezpečnosti a účinnosti přípravku ve srovnání s odděleným podáváním dotčených účinných látek.

HLAVA II**POŽADAVKY NA IMUNOLOGICKÉ VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

Aniž jsou dotčeny zvláštní požadavky stanovené právními předpisy Společenství o tlumení a eradikaci některých infekčních nákaz zvířat, vztahují se na imunologické veterinární léčivé přípravky následující požadavky, s výjimkou případů, kdy jsou přípravky určené k použití u některých druhů nebo pro konkrétní indikace ve smyslu hlavy III a příslušných pokynů.

ČÁST 1: SOUHRN REGISTRAČNÍ DOKUMENTACE**A. SPRÁVNÍ ÚDAJE**

Imunologický veterinární léčivý přípravek, který je předmětem žádosti, je identifikován názvem a názvem účinné látky či účinných látek, spolu s biologickou účinností, účinností nebo titrem, lékovou formou, případně cestou a způsobem podání a popisem konečného prodejního balení přípravku, včetně obalu, označení na obalu a příbalové informace. Zřetřovače mohou být zabaleny společně s lékovkami obsahující očkovací látku nebo mohou být baleny samostatně.

Informace o zřetřovadlech, které jsou nezbytné pro přípravu konečné očkovací látky, musí být součástí registrační dokumentace. Imunologický veterinární léčivý přípravek se považuje za jeden přípravek i tehdy, pokud je k přípravě různých forem konečného přípravku nutné použít více než jedno zřetřovadlo, což může být z důvodu různých cest či způsobů podání.

Uvede se jméno a adresa žadatele, společně se jménem a adresou výrobce a míst, která jsou zapojena v různých stupních výroby a kontroly (včetně výrobce konečného přípravku a výrobce či výrobců účinné látky či látek), případně se jménem a adresou dovozce.

Žadatel uvede počet a označení svazků dokumentace předložených se žádostí, a pokud jsou poskytovány i vzorky, vyznačí jaké.

K správním údajům se připojí kopie dokumentu, který prokazuje, že výrobce má povolení výroby imunologických veterinárních léčivých přípravků podle článku 44. Navíc se uvede seznam organismů, se kterými si v místě výroby zachází.

Žadatel předloží seznam zemí, ve kterých byla udělena registrace, a seznam zemí, ve kterých byla žádost předložena nebo zamítnuta.

B. SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČOVÁNÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Žadatel navrhne souhrn údajů o přípravku v souladu s článkem 14.

Dále poskytne návrh textu pro označení na vnitřním a vnějším obalu v souladu s hlavou V této směrnice, společně s příbalovou informací, pokud je požadována, podle článku 61. Dále žadatel poskytne jeden či více vzorků nebo návrhů obalu konečné úpravy či úprav balení veterinárního léčivého přípravku alespoň v jednom z úředních jazyků Evropské unie; po dohodě s příslušným orgánem je možné návrh obalu předložit v černobílém provedení a v elektronické podobě.

C. PODROBNÉ A KRITICKÉ SOUHRNY

Každý podrobný a kritický souhrn podle čl. 12 odst. 3 druhého pododstavce musí být vypracován ve světle stávajících vědeckých poznatků v době podání žádosti. Musí obsahovat vyhodnocení nejrůznějších zkoušek a hodnocení, které tvoří dokumentaci k žádosti o registraci, a zaměřit se na všechny záležitosti důležité pro posouzení jakosti, bezpečnosti a účinnosti imunologického veterinárního léčivého přípravku. Zahřnuty do něj jsou podrobné výsledky zkoušek a hodnocení a přesné bibliografické odkazy.

Všechny důležité údaje se shrnou v dodatku k podrobným a kritickým souhrnům, v podobě tabulek nebo grafů, je-li to možné. Podrobné a kritické souhrny musí obsahovat přesné křížové odkazy na informace obsažené v hlavní dokumentaci.

Podrobné a kritické souhrny musí být opatřeny podpisem a datovány a musí k nim být připojeny informace o vzdělání, školení a profesních zkušenostech autora. Uvede se profesní vztah autora k žadateli.

▼ **M2****ČÁST 2: CHEMICKÉ, FARMACEUTICKÉ A BIOLOGICKÉ/MIKROBIOLOGICKÉ INFORMACE (JAKOST)**

Všechny zkušební postupy musí splňovat nezbytná kritéria pro analýzu a kontrolu jakosti výchozích surovin a konečného přípravku a musí být validovány. Předloží se výsledky validačních studií. Jakékoliv zvláštní přístroje a zařízení, které mohou být použity, musí být dostatečně podrobně popsány, případně s přiloženým nákresem. Složení laboratorních činidel se v případě potřeby doplní způsobem přípravy.

V případě zkušebních postupů uvedených v *Evropském lékopise* nebo lékopise členského státu může být tento popis nahrazen přesným odkazem na daný lékopis.

Pokud je to možné, měl by být použit chemický a biologický referenční materiál *Evropského lékopisu*. Pokud jsou použity jiné referenční přípravky a standardy, musí být uvedeny a podrobně popsány.

A. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ ÚDAJE O SLOŽKÁCH**1. Kvalitativní údaje**

„Kvalitativními údaji“ o všech složkách imunologického veterinárního léčivého přípravku se rozumí označení nebo popis:

- účinné látky či účinných látek,
- složek adjuvans,
- složek pomocné látky či pomocných látek bez ohledu na jejich povahu nebo použité množství, včetně konzervačních látek, stabilizátorů, emulgátorů, barviv, látek pro úpravu chuti a vůně, identifikátorů atd.,
- složek lékové formy podávané zvířatům.

Tyto údaje se doplní jakýmkoliv důležitými údaji o obalu a případně o způsobu jeho uzavření, společně s podrobnostmi o prostředcích, pomocí nichž bude imunologický veterinární léčivý přípravek používán nebo podáván a které s ním budou dodávány. Pokud daný prostředek není dodáván s imunologickým veterinárním léčivým přípravkem, musí být poskytnuty důležité informace o tomto prostředku, pokud jsou nezbytné pro hodnocení přípravku.

2. „Obvyklá terminologie“

„Obvyklou terminologií“, která se má používat při popisu složek imunologických veterinárních léčivých přípravků, se bez dotčení ostatních ustanovení čl. 12 odst. 3 písm. c) rozumí:

- v případě látek uvedených v *Evropském lékopise*, nebo pokud v něm nejsou uvedeny, v lékopise jednoho z členských států, hlavní název příslušné monografie, která bude závazná pro všechny takové látky, s odkazem na daný lékopis,
- v případě ostatních látek mezinárodní nechráněný název doporučený Světovou zdravotnickou organizací, který může být provázen jiným nechráněným názvem, nebo pokud tyto názvy neexistují, přesné vědecké označení; látky, které nemají mezinárodní nechráněný název nebo přesné vědecké označení, se popisují údaji o původu a způsobu přípravy, s případným doplněním jakýchkoli jiných důležitých podrobností,
- v případě barviv označení „E“ kódem, který je jim přidělen směrnicí 78/25/EHS.

3. Kvantitativní údaje

Při uvádění „kvantitativních údajů“ o účinných látkách imunologického veterinárního léčivého přípravku je nezbytné, kdykoliv je to možné, uvádět počet organismů, obsah zvláštních bílkovin, hmotnost, počet mezinárodních jednotek (IU) nebo jednotek biologické účinnosti, a to buď v jednotce pro dávkování, nebo v jednotce objemu, a s ohledem na adjuvans a složky pomocných látek uvádět hmotnost nebo objem každé z nich s náležitým přihlédnutím k podrobnostem stanoveným v oddíle B.

Pokud byla definována mezinárodní jednotka biologické účinnosti, použije se tato jednotka.

Jednotky biologické účinnosti, pro které neexistují žádné publikované údaje, se vyjádří tak, aby byla poskytnuta jednoznačná informace o účinnosti látek, např.

▼ **M2**

uvedením imunologického účinku, na kterém je založena metoda pro stanovení dávky.

4. Vývoj přípravku

Předloží se vysvětlení týkající se volby složení, složek a vnitřního obalu, doložené vědeckými údaji o vývoji přípravku. Uvede se nadsazení s jeho odůvodněním.

B. POPIS ZPŮSOBU VÝROBY

Popis způsobu výroby přiložený k žádosti o registraci podle čl. 12 odst. 3 písm. d) se uvede tak, aby poskytoval dostatečný přehled o povaze prováděných operací.

Pro tento účel musí obsahovat alespoň:

- různé stupně výroby (včetně produkce antigenu a postupů purifikace), aby bylo možné posoudit opakovatelnost výrobního postupu a rizika nežádoucího ovlivnění konečných přípravků, jako je mikrobiologická kontaminace; musí být prokázána validace klíčových stupňů výrobního postupu a validace výrobního postupu jako celku s výsledky u tří po sobě následujících šarží vyrobených za použití popsání způsobu výroby,
- v případě kontinuální výroby úplné podrobnosti týkající se bezpečnostních opatření přijatých k zajištění homogenity a shody mezi jednotlivými šaržemi konečného přípravku,
- uvedení všech látek s odpovídajícími stupni výroby, při nichž jsou použity, včetně těch, které nelze v průběhu výroby získat,
- podrobnosti o přípravě nerozplněného přípravku, s uvedením kvantitativních údajů o všech použitých látkách,
- uvedení stupňů výroby, ve kterých se provádí odběr vzorků pro kontrolní zkoušky v průběhu výroby.

C. VÝROBA A KONTROLA VÝCHOZÍCH SUROVIN

Pro účely tohoto odstavce se „výchozími surovinami“ rozumějí všechny složky použité pro výrobu imunologického veterinárního léčivého přípravku. Kultivační média sestávající z několika složek použítá pro výrobu účinné látky se považují za jednu výchozí surovinu. Nicméně kvalitativní a kvantitativní složení jakéhokoli kultivačního média musí být předloženo, pokud se orgány domnívají, že tyto informace jsou důležité pro jakost konečného přípravku a jakákoli případná rizika. Pokud jsou pro přípravu těchto kultivačních médií použity suroviny živočišného původu, musí být zahrnuty použité druhy zvířat a tkání.

Registrační dokumentace musí obsahovat specifikace, informace o zkouškách, které mají být provedeny za účelem kontroly jakosti všech šarží výchozích surovin, a výsledky pro šarže pro všechny použité složky a musí být předložena v souladu s následujícími ustanoveními.

1. Výchozí suroviny uvedené v lékopisech

Monografie *Evropského lékopisu* se použijí pro všechny výchozí suroviny, které jsou v něm uvedeny.

Pokud jde o ostatní látky, může každý členský stát požadovat dodržování svého vlastního národního lékopisu s ohledem na přípravky vyráběné na jeho území.

Jsou-li složky v souladu s požadavky *Evropského lékopisu* nebo lékopisu jednoho z členských států, považují se ustanovení čl. 12 odst. 3 písm. i) za splněná. V tomto případě může být popis analytických metod nahrazen podrobným odkazem na daný lékopis.

Barviva musí ve všech případech splňovat požadavky směrnice Rady 78/25/EHS.

Rutiní zkoušky prováděné u každé šarže výchozích surovin musí odpovídat těm, které jsou uvedeny v žádosti o registraci. Jestliže jsou používány jiné zkoušky než ty, které jsou uvedeny v lékopise, musí být předložen důkaz, že výchozí suroviny splňují požadavky na jakost podle daného lékopisu.

V případech, kdy by specifikace nebo jiná ustanovení uvedená v monografii *Evropského lékopisu* nebo v lékopise členského státu mohla být nedostatečná pro zajištění jakosti látky, mohou příslušné orgány požadovat od žadatele

▼ **M2**

o registraci vhodnější specifikace. Údajná nedostatečnost musí být oznámena orgánům odpovědným za dotyčný lékopis.

V případech, kdy není výchozí surovina popsána ani v *Evropském lékopise*, ani v lékopise členského státu, může být uznán soulad s monografií lékopisu třetí země; v takových případech předloží žadatel kopii monografie, v případě potřeby společně s validací zkušebních postupů obsažených v monografii a případně s překladem.

Jsou-li používány výchozí suroviny živočišného původu, musí být v souladu s příslušnými monografiemi včetně obecných monografií a obecných kapitol *Evropského lékopisu*. Prováděné zkoušky a kontroly musí být přiměřené s ohledem na výchozí surovinu.

Žadatel předloží dokumentaci k tomu, aby prokázal, že výchozí suroviny a výroba veterinárního léčivého přípravku jsou v souladu s požadavky *Pokynu pro minimalizaci rizika přenosu agens zvířecí spongiformní encefalopatie prostřednictvím humánních a veterinárních léčivých přípravků*, jakož i s požadavky odpovídající monografie *Evropského lékopisu*. K prokázání souladu je možné použít certifikáty shody vydané Evropským ředitelstvím pro kvalitu léčiv a zdravotní péče, s odkazem na příslušnou monografii *Evropského lékopisu*.

2. Výchozí suroviny neuvedené v lékopise

2.1 Výchozí suroviny biologického původu

Popis se uvede formou monografie.

Výroba očkovacích látek musí být pokud možno založena na systému jednotné inokulace a na zavedených buněčných inokulech. Pro výrobu imunologických veterinárních léčivých přípravků obsahujících séra musí být uveden původ, obecný zdravotní a imunologický stav zvířat, od kterých jsou získávána, a definovány použité směsi surovin.

Původ, včetně zeměpisné oblasti, a veškeré kroky prováděné s výchozími surovinami musí být popsány a dokumentovány. V případě geneticky upravených výchozích surovin musí tyto informace obsahovat podrobnosti, jako je popis výchozích buněk nebo kmenů, konstrukce expresního vektoru (název, původ, funkce replikonu, promotor a další prvky regulátoru), kontrola účinné inserce sekvence DNA nebo RNA, oligonukleotidové sekvence plazmidového vektoru v buňkách, plazmid použitý pro kontrasekci, přidané nebo deletované geny, biologické vlastnosti konečného systému a exprimované geny, číslo kopie a genetická stabilita.

Inokula, včetně buněčných inokul a neupraveného séra pro výrobu imunních sér, musí být zkoušena na identitu a přítomnost cizích agens.

Musí být předloženy informace týkající se všech použitých látek biologického původu ve všech stupních výrobního procesu. Tyto informace zahrnují:

- podrobnosti o zdroji surovin,
- podrobnosti o veškerých prováděných úpravách, purifikaci a inaktivaci, společně s údaji o validaci těchto postupů a kontrolách prováděných v průběhu výroby,
- podrobnosti o všech zkouškách na kontaminaci prováděných u každé šarže látky.

Pokud je zjištěna přítomnost nebo existuje podezření na přítomnost cizích agens, musí být příslušná surovina vyřazena z výroby nebo použita za velmi výjimečných okolností, pouze když další zpracování přípravku zajistí jejich odstranění a/nebo inaktivaci; odstranění a/nebo inaktivace těchto cizích agens musí být prokázány.

Pokud jsou použita buněčná inokula, musí být prokázáno, že buněčné charakteristiky zůstávají nezměněny až do nejvyšší pasáže použité pro výrobu.

V případě živých oslabených očkovacích látek musí být předložen důkaz stability dosaženého oslabení inokula.

Musí být předložena dokumentace prokazující, že inokula, buněčná inokula, šarže séra a jiné suroviny pocházející z druhů zvířat relevantních pro přenos TSE jsou v souladu s požadavky *Pokynu pro minimalizaci rizika přenosu agens zvířecí spongiformní encefalopatie prostřednictvím humánních a veterinárních léčivých přípravků*, jakož i s požadavky odpovídající monografie *Evropského lékopisu*. K prokázání souladu je možné použít certifikáty shody vydané Evropským ředi-

▼ **M2**

telstvím pro kvalitu léčiv a zdravotní péče, s odkazem na příslušnou monografii *Evropského lékopisu*.

Pokud to požaduje příslušný orgán, předloží se vzorky biologické výchozí suroviny nebo činidel použitých ve zkušebních postupech, aby mohl tento orgán zajistit provedení kontrolních zkoušek.

2.2 Výchozí suroviny, které nemají biologický původ

Popis se uvede formou monografie s následujícími náležitostmi:

- název výchozí suroviny splňující požadavky oddílu A bodu 2 musí být doplněn všemi obchodními nebo vědeckými synonymy,
- popis výchozí suroviny uvedený formou podobnou té, která je používána v popisné části látek v *Evropském lékopise*,
- funkce výchozí suroviny,
- způsob identifikace,
- všechna zvláštní opatření, která mohou být nezbytná při skladování výchozí suroviny, a v případě potřeby, maximální doba skladování.

D. KONTROLNÍ ZKOUŠKY PROVÁDĚNÉ V PRŮBĚHU VÝROBNÍHO PROCESU

1. Registrační dokumentace musí obsahovat údaje týkající se kontrolních zkoušek přípravku, které jsou prováděny při výrobě ve stádiu meziprojektu za účelem ověření souladu výrobního procesu a konečného přípravku.
2. V případě inaktivovaných nebo detoxikovaných očkovacích látek musí být inaktivace či detoxikace zkoušeny v každém výrobním cyklu bezprostředně po proběhnutí procesu inaktivace či detoxikace a po neutralizaci, pokud nastane, avšak před dalším stupněm výroby.

E. KONTROLNÍ ZKOUŠKY KONEČNÉHO PŘÍPRAVKU

U všech zkoušek se pro účely hodnocení jakosti uvede s dostatečně přesnými podrobnostmi popis metod analýzy konečného přípravku.

Registrační dokumentace musí obsahovat údaje týkající se kontrolních zkoušek konečného přípravku. Pokud existují příslušné monografie a pokud jsou použity jiné zkušební postupy a limity, než jsou uvedeny v monografiích *Evropského lékopisu* nebo, pokud v něm nejsou uvedeny, lékopise členského státu, musí být předložen důkaz, že konečný přípravek, pokud byl zkoušen podle daných monografií, splňoval požadavky na jakost daného lékopisu pro příslušnou lékovou formu. V žádosti o registraci se uvedou ty zkoušky, které jsou prováděny na reprezentativních vzorcích každé šarže konečného přípravku. Musí být uvedena četnost zkoušek, které nejsou prováděny u každé šarže. Uvedou se limity pro propouštění.

Pokud je to možné, používá se chemický a biologický referenční materiál *Evropského lékopisu*. Jestliže jsou používány jiné referenční přípravky a standardy, musí být uvedeny a podrobně popsány.

1. Obecné vlastnosti konečného přípravku

Zkoušky obecných vlastností, jsou-li použitelné, se týkají kontroly průměrných hmotností a maximálních odchylek, mechanických, fyzikálních nebo chemických zkoušek, fyzikálních vlastností, jako jsou hustota, pH, viskozita atd. Pro každou z těchto vlastností musí žadatel pro každý jednotlivý případ určit specifikace s odpovídajícími přípustnými limity.

2. Identifikace účinné látky či účinných látek

Pokud je to nezbytné, provede se zvláštní zkouška identifikace.

3. Titr či účinnost šarže

U každé šarže se provede kvantifikace účinné látky, která prokáže, že každá šarže obsahuje odpovídající účinnost nebo titr k zajištění bezpečnosti a účinnosti.

4. Identifikace a stanovení obsahu adjuvans

Pokud jsou k dispozici zkušební postupy, musí být u konečného přípravku ověřeno množství a povaha adjuvans a jeho složek.

▼ **M2****5. Identifikace a stanovení obsahu pomocných látek**

Pokud je to nutné, pomocná látka či pomocné látky podléhají alespoň zkouškám identifikace.

Určení horního a spodního limitu je povinné pro konzervační látky. Určení horního limitu je povinné pro jakoukoliv jinou pomocnou látku, která může být příčinou nežádoucího účinku.

6. Zkoušky bezpečnosti

Kromě výsledků zkoušek předložených v souladu s částí 3 této hlavy (zkoušky bezpečnosti) musí být předloženy údaje o zkouškách bezpečnosti šarže. Tyto zkoušky spočívají nejlépe ve studiích předávkování prováděných alespoň u jednoho z nejcitlivějších cílových druhů zvířat a alespoň doporučenou cestou podání, která představuje největší riziko. Od rutinního používání zkoušky bezpečnosti šarže může být v zájmu dobrých životních podmínek zvířat upuštěno, pokud byl vyroben dostatečný počet po sobě následujících výrobních šarží, které tuto zkoušku splnily.

7. Zkouška na sterilitu a čistotu

Provedeny musí být odpovídající zkoušky k prokázání nepřítomnosti kontaminace cizími agens nebo jinými látkami podle povahy imunologického veterinárního léčivého přípravku, způsobu a podmínek výroby. Pokud je rutinně u každé šarže používáno méně zkoušek, než vyžaduje příslušný *Evropský lékopis*, prováděné zkoušky musí být zásadní pro prokázání shody s monografií. Je třeba předložit důkaz o tom, že by imunologický veterinární léčivý přípravek splňoval požadavky, kdyby byl podroben všem zkouškám v souladu s monografií.

8. Reziduální vlhkost

Každá šarže lyofylovaného přípravku musí být zkoušena na obsah reziduální vlhkosti.

9. Inaktivace

U inaktivovaných očkovacích látek se na přípravku v konečném vnitřním obalu provede zkouška k ověření inaktivace, pokud tato zkouška nebyla provedena v pokročilém stupni výrobního postupu.

F. SHODA MEZI JEDNOTLIVÝMI ŠARŽEMI

K tomu, aby bylo zajištěno, že jakost přípravku je u jednotlivých šarží shodná, a aby byla prokázána shoda se specifikacemi, musí být předložen úplný protokol tří po sobě následujících šarží, který obsahuje výsledky všech zkoušek provedených během výroby a u konečného přípravku.

G. ZKOUŠKY STABILITY

Údaje a dokumenty příkládané k žádosti o registraci podle čl. 12 odst. 3 písm. f) a i) musí být předloženy v souladu s následujícími požadavky.

Uvede se popis zkoušek, na jejichž základě byla stanovena doba použitelnosti navržená žadatelem. Tyto zkoušky musí být vždy studii prováděnými v reálném čase; musí být provedeny u dostatečného počtu šarží vyrobených v souladu s popsáním výrobním postupem a u přípravků skladovaných v konečném vnitřním obalu či konečných vnitřních obalech; tyto zkoušky zahrnují biologické a fyzikálně-chemické zkoušky stability.

Závěry musí obsahovat výsledky analýz odůvodňující navrhovanou dobu použitelnosti za všech navrhovaných podmínek skladování.

V případě přípravků podávaných v krmivu musí být rovněž uvedeny informace o době použitelnosti přípravku v různých stádiích přimíchání do krmiva, pokud je vmícháván v souladu s doporučenými pokyny.

Pokud konečný přípravek vyžaduje, aby byl před podáním rekonstituován, nebo je podáván v pitné vodě, předloží se podrobnosti o navrhované době použitelnosti přípravku rekonstituovaného v souladu s doporučením. Předloží se údaje dokládající navrhovanou dobu použitelnosti rekonstituovaného přípravku.

Údaje o stabilitě získané u kombinovaných přípravků mohou být použity jako předběžné údaje pro deriváty obsahující jednu či více stejných složek.

Navrhovaná doba použitelnosti při používání musí být odůvodněna.

▼ **M2**

Prokázána musí být účinnost jakéhokoli systému konzervace.

Informace o účinnosti konzervačních látek u jiných podobných imunologických veterinárních léčivých přípravků od stejného výrobce mohou být dostačující.

H. DALŠÍ INFORMACE

Registrační dokumentace může obsahovat informace týkající se jakosti imunologického veterinárního léčivého přípravku, které nejsou obsaženy v předcházejících oddílech.

ČÁST 3: ZKOUŠKY BEZPEČNOSTI**A. ÚVOD A OBECNÉ POŽADAVKY**

Zkoušky bezpečnosti musí ukázat možná rizika imunologického veterinárního léčivého přípravku, která se mohou vyskytnout za navržených podmínek použití u zvířat: tato rizika se vyhodnotí ve vztahu k možným přínosům přípravku.

Pokud imunologický veterinární léčivý přípravek obsahuje živé organismy, zejména takové, které mohou být rozšiřovány očkováními zvířaty, hodnotí se možné riziko pro neočkovaná zvířata stejného nebo jiného druhu zvířat, která mohou být přípravku vystavena.

Studie bezpečnosti se provádějí u cílových druhů zvířat. Použitá dávka musí odpovídat množství přípravku doporučenému pro použití a šarže použitá ke zkoušení bezpečnosti se odebere z šarže nebo šarží vyrobených v souladu s výrobním postupem popsaným v části 2 žádosti o registraci.

Pokud imunologický veterinární léčivý přípravek obsahuje živý organismus, dávka, která má být použita v laboratorních zkouškách popsaných v oddílech B.1 a B.2, musí odpovídat množství přípravku obsahujícího maximální titr. Je-li to nezbytné, koncentrace antigenu může být upravena tak, aby byla získána požadovaná dávka. U inaktivovaných očkovacích látek musí použitá dávka odpovídat množství doporučenému pro použití obsahujícímu maximální obsah antigenu, s výjimkou odůvodněných případů.

Dokumentace týkající se bezpečnosti se použije k hodnocení možných rizik, která mohou být výsledkem expozice člověka veterinárnímu léčivému přípravku, například během podávání přípravku zvířeti.

B. LABORATORNÍ ZKOUŠKY**1. Bezpečnost podání jedné dávky**

Imunologický veterinární léčivý přípravek se podá v doporučené dávce a všemi doporučenými cestami podání zvířatům všech druhů a kategorií, pro které je určen, a to včetně nejmladších zvířat, kterým může být podáván. Zvířata se pozorují a vyšetřují na příznaky systémových a místních reakcí. Tyto studie případně zahrnou podrobné postmortální makroskopické a mikroskopické vyšetření místa injekce. Zaznamenají se další objektivní kritéria, jako je rektální teplota a měření užitkovosti.

Zvířata se pozorují a vyšetřují až do doby, kdy už nelze očekávat výskyt reakcí, přičemž období pozorování a vyšetřování zvířat však musí vždy trvat nejméně 14 dnů po podání.

Tato studie může být součástí studie týkající se podání opakované dávky, která je požadována v bodě 3, nebo od které je upuštěno, pokud výsledky studie týkající se podání zvýšené dávky požadované v bodě 2 neodhalily žádné příznaky systémové nebo místní reakce.

2. Bezpečnost jednoho podání zvýšené dávky

Pouze živé imunologické veterinární léčivé přípravky vyžadují zkoušky týkající se podání zvýšené dávky.

Zvýšená dávka imunologického veterinárního léčivého přípravku se podá všemi doporučenými cestami podání zvířatům nejcitlivějších kategorií cílových druhů, pokud neexistují důvody pro výběr nejcitlivějších cest z několika podobných cest podání. V případě imunologických veterinárních léčivých přípravků podávaných injekčně musí být dávky a cesta či cesty podání zvoleny s přihlédnutím k maximálnímu objemu, který může být podán na jakémkoli jednom místě injekce. Zvířata se pozorují a vyšetřují na příznaky systémových a místních reakcí nejméně po dobu 14 dnů po podání. Zaznamenají se další kritéria, jako je rektální teplota a měření užitkovosti.

▼ **M2**

V případě potřeby zahrnují tyto studie podrobné postmortální makroskopické a mikroskopické vyšetření místa injekce, pokud nebylo provedeno v souladu s bodem 1.

3. **Bezpečnost po opakovaném podání jedné dávky**

Jestliže se imunologické veterinární léčivé přípravky mají podávat více než jednou, jako součást základního očkovacího programu, musí být požadována studie opakovaného podání jedné dávky, která má odhalit jakékoliv nežádoucí účinky vyvolané takovým podáním. Tyto zkoušky se provádějí u nejcitlivějších kategorií cílových druhů zvířat (jako např. určitých plemen, věkových skupin), za použití všech doporučených cest podání.

Zvířata se pozorují a vyšetřují na příznaky systémových a místních reakcí nejméně po dobu 14 dnů po posledním podání. Zaznamenají se další objektivní kritéria, jako je rektální teplota a měření užitkovosti.

4. **Zkoušky reprodukčních ukazatelů**

Zkoušky reprodukčních ukazatelů se zváží, pokud údaje naznačují, že výchozí surovina, ze které je přípravek odvozen, může být potenciálním rizikovým faktorem. Zkouší se reprodukční ukazatele samců a nebřezích a březích samic po podání doporučené dávky nejcitlivější cestou podání. Dále se zkouší škodlivé účinky na potomstvo, včetně teratogenních a abortivních účinků.

Tyto studie mohou tvořit část studií bezpečnosti popsanych v bodech 1, 2, 3 nebo ve studiích prováděných v terénních podmínkách stanovených v oddíle C.

5. **Zkoušky imunologických funkcí**

Pokud by imunologický veterinární léčivý přípravek mohl nepříznivě ovlivňovat imunitní odpověď očkovacího zvířete nebo jeho potomstva, provedou se vhodné zkoušky imunologických funkcí.

6. **Zvláštní požadavky na živé očkovací látky**

6.1 *Šíření očkovacího kmene*

Vyšetří se šíření očkovacího kmene z očkovanych cílových zvířat na neočkováná, a to s využitím doporučené cesty podání, která může s největší pravděpodobností působit šíření. Dále může být nezbytné vyšetřit šíření na necílové druhy zvířat, které by mohly být vysoce vnímavé k živému očkovacímu kmenu.

6.2 *Šíření v očkovaném zvířeti*

Trus, moč, mléko, vejce, sekrety dutiny ústní a nosní a další sekrety se dle potřeby zkouší na přítomnost organismu. Dále mohou být nezbytné studie šíření očkovacího kmene v těle, se zvláštní pozorností k predilekčním místům replikace organismu. V případě živých očkovacích látek pro zoonotická onemocnění ve smyslu směrnice Evropského parlamentu a Rady 2003/99/ES ⁽¹⁾ k použití u zvířat určených k produkci potravin musí tyto studie obzvláště brát zřetel na perzistenci organismu v místě injekce.

6.3 *Reverze k virulenci oslabených očkovacích látek*

Reverze k virulenci se vyšetřuje u matečného inokula. Pokud matečné inokulum není k dispozici v dostatečném množství, vyšetří se inokulum z nejnižší pasáže použité pro výrobu. Použití jiné pasáže musí být odůvodněno. Úvodní očkování se provede s použitím cesty podání, která může nejpravděpodobněji vést k reverzi k virulenci. Provedou se následné pasáže u cílových druhů na pěti skupinách zvířat, pokud neexistují důvody pro provedení více pasáží nebo pokud organismus nezmizí ze zkoušených zvířat dříve. Pokud se organismus nereplikuje odpovídajícím způsobem, provede se tolik pasáží, kolik je možno provést u cílových druhů zvířat.

6.4 *Biologické vlastnosti očkovacího kmene*

K co možná nejpresnějšímu stanovení charakteristických biologických vlastností očkovacího kmene (např. neurotropismus) může být potřebné provedení dalších zkoušek.

6.5 *Rekombinace nebo předávání genomu kmenů*

Musí být diskutována pravděpodobnost rekombinace nebo předávání genomu s terénními nebo dalšími kmeny.

⁽¹⁾ Úř. věst. L 325, 12.12.2003, s. 31.

▼ **M2****7. Bezpečnost uživatele**

Tento oddíl obsahuje diskusi o účincích pozorovaných v předcházejících oddílech a uvádí je ve spojitost s typem a rozsahem expozice člověka danému přípravku za účelem formulování odpovídajících varování pro uživatele a dalších opatření v oblasti řízení rizik.

8. Zkoušení reziduí

U imunologických veterinárních léčivých přípravků není za běžných okolností nutné provádět zkoušku reziduí. Pokud jsou však při výrobě imunologického veterinárního léčivého přípravku použity adjuvans a/nebo konzervační látky, musí být posouzena možnost přetrvání reziduí v potravinách. Je-li to nezbytné, prošetří se účinky těchto reziduí.

Navrhne se ochranná lhůta a její dostatečnost se diskutuje ve vztahu k veškerým provedeným zkouškám reziduí.

9. Interakce

Jestliže je v souhrnu údajů o přípravku obsaženo prohlášení o slučitelnosti s jinými imunologickými veterinárními léčivými přípravky, musí se prošetřit bezpečnost takového spojení. Popsány musí být jakékoli známé interakce s veterinárními léčivými přípravky.

C. STUDIE PROVÁDĚNÉ V TERÉNNÍCH PODMÍNKÁCH

S výjimkou odůvodněných případů se výsledky laboratorních studií doplní údaji ze studií prováděných v terénních podmínkách, za použití šarží v souladu s výrobním postupem popsaným v žádosti o registraci. Tyto studie prováděné v terénních podmínkách mohou zároveň zkoumat bezpečnost i účinnost.

D. HODNOCENÍ RIZIK PRO ŽIVOTNÍ PROSTŘEDÍ

Účelem hodnocení rizik pro životní prostředí je zhodnotit možné škodlivé účinky, které může použití přípravku způsobit životnímu prostředí, a stanovit veškerá bezpečnostní opatření, která mohou být nezbytná k omezení těchto rizik.

Toto hodnocení se za běžných okolností provádí ve dvou fázích. První fáze hodnocení musí být provedena vždy. Podrobnosti o hodnocení musí být poskytnuty v souladu se stanovenými pokyny. Toto hodnocení naznačí potenciální vystavení životního prostředí přípravku a míru rizika spojeného s jakoukoli takovou expozicí s přihlédnutím zejména k následujícím bodům:

- cílový druh zvířat a navrhovaný vzorec použití,
- způsob podávání, zejména pravděpodobný rozsah, ve kterém bude přípravek vstupovat přímo do systémů životního prostředí,
- možné vylučování přípravku, jeho účinných látek ošetřovanými zvířaty do životního prostředí; přetrvávání v exkretech,
- odstraňování nepoužitého přípravku nebo odpadů z tohoto přípravku.

V případě kmenů živých očkovacích látek, které mohou být zoonotické, musí být posouzeno riziko pro člověka.

Pokud závěry první fáze poukazují na možné vystavení životního prostředí přípravku, přikročí žadatel k druhé fázi a zhodnotí možné riziko či rizika, která veterinární léčivý přípravek může představovat pro životní prostředí. Pokud je to nezbytné, provedou se další zkoušky vlivu přípravku (půda, voda, vzduch, vodní systémy, necílové organismy).

E. HODNOCENÍ POŽADOVANÉ PRO VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY OBSAHUJÍCÍ GENETICKY MODIFIKOVANÉ ORGANISMY NEBO Z GENETICKY MODIFIKOVANÝCH ORGANISMŮ SESTÁVAJÍCÍ

V případě veterinárních léčivých přípravků obsahujících geneticky modifikované organismy nebo z geneticky modifikovaných organismů sestávajících musí být k žádosti přiloženy dokumenty požadované podle článku 2 a části C směrnice 2001/18/ES.

▼ **M2****ČÁST 4: ZKOUŠKY ÚČINNOSTI****KAPITOLA I****1. Obecné zásady**

Účelem hodnocení popsaného v této části je prokázat nebo potvrdit účinnost imunologického veterinárního léčivého přípravku. Veškerá tvrzení uváděná žadatelem s ohledem na vlastnosti, účinky a použití přípravku musí být v celém rozsahu podpořena výsledky zvláštních hodnocení, obsaženými v žádosti o registraci.

2. Provádění hodnocení

Všechna hodnocení účinnosti musí být prováděna v souladu s plně posouzeným podrobným protokolem, který je písemně zaznamenán před zahájením hodnocení. Dobré životní podmínky zvířat zařazených do hodnocení podléhají veterinárnímu doзору a plně se zohledňují při přípravě každého protokolu hodnocení a v průběhu celého hodnocení.

Musí být požadovány předem vypracované systematické písemné postupy pro organizaci, provádění, sběr údajů, dokumentaci a ověřování hodnocení účinnosti.

Hodnocení prováděná v terénních podmínkách musí být prováděna v souladu se stanovenými zásadami správné klinické praxe, s výjimkou odůvodněných případů.

Před zahájením hodnocení prováděného v terénních podmínkách musí být získán a zaznamenán informovaný souhlas majitele zvířat, která budou zařazena do hodnocení. Majitel zvířat musí být zejména písemně informován o důsledcích, které má zařazení zvířat do hodnocení pro následné odstraňování ošetřených zvířat a pro získávání potravin z nich. Kopie tohoto oznámení, podepsaná a datovaná majitelem zvířat, se zařadí do dokumentace hodnocení.

Pokud není hodnocení prováděné v terénních podmínkách prováděno s využitím zaslepení, ustanovení článků 55, 56 a 57 se použijí obdobně pro označování na obalu přípravků určených k použití ve veterinárních hodnoceních prováděných v terénních podmínkách. Ve všech případech musí být obal výrazně a nesmazatelně označen slovy „pouze k veterinárnímu hodnocení prováděnému v terénních podmínkách“.

KAPITOLA II**A. Obecné požadavky**

1. Volba antigenů nebo očkovacích kmenů musí být odůvodněna na základě epizootologických údajů.
2. Hodnocení účinnosti prováděná v laboratoři musí být prováděna formou kontrolovaných zkoušek s využitím neošetřovaných zvířat v kontrolních skupinách, s výjimkou případů, kdy to není možné z důvodů zajištění dobrých životních podmínek zvířat, a případů, kdy lze účinnost prokázat jinak.

Obecně se tato laboratorní hodnocení doplňují hodnoceními prováděnými v terénních podmínkách, včetně neošetřovaných zvířat v kontrolních skupinách.

Veškerá hodnocení se popíší dostatečně podrobně, aby je bylo možno zopakovat v kontrolovaných hodnoceních prováděných na žádost příslušných orgánů. Zkoušející musí prokázat validitu veškerých použitých technik.

Musí být podány zprávy o všech získaných výsledcích, příznivých i nepříznivých.

3. Účinnost imunologického veterinárního léčivého přípravku se prokazuje pro všechny kategorie cílových druhů zvířat, pro které je očkování doporučeno, všemi doporučenými cestami podání a s využitím navrženého časového rozvrhu podávání. V případě potřeby se odpovídajícím způsobem vyhodnotí vliv pasivně získaných a mateřských protilátek na účinnost očkovací látky. S výjimkou odůvodněných případů, nástup a trvání ochrany musí být stanoveny a doloženy údaji z hodnocení.
4. Účinnost každé složky polyvalentních a kombinovaných imunologických veterinárních léčivých přípravků musí být prokázána. Pokud je přípravek doporučen k podání v kombinaci s dalším veterinárním léčivým přípravkem

▼ M2

nebo k současnému podání s dalším veterinárním léčivým přípravkem, musí být prokázáno, že jsou tyto přípravky kompatibilní.

5. Pokud je přípravek součástí očkovacího programu doporučeného žadatelem, musí být prokázán účinek prvoočkování či přeočkování nebo přispění imunologického veterinárního léčivého přípravku k účinnosti celého programu.
6. Použitá dávka musí odpovídat množství přípravku doporučenému pro použití a šarže použita pro zkoušení účinnosti musí být získána z šarže či šarží vyrobených v souladu s výrobním postupem popsáním v části 2 žádosti o registraci.
7. Jestliže je v souhrnu charakteristik přípravku obsaženo prohlášení o slučitelnosti s jinými imunologickými přípravky, musí se prošetřit účinnost takového spojení. Popsány musí být jakékoli další známé interakce s jakýmkoli jinými veterinárními léčivými přípravky. Souběžné nebo současné použití může být povoleno, pokud je podloženo odpovídajícími studii.
8. V případě diagnostických imunologických veterinárních léčivých přípravků podávaných zvířatům musí žadatel uvést, jak mají být interpretovány reakce na přípravek.
9. V případě očkovacích látek určených k rozlišení očkovaných a nakažených zvířat (markerové očkovací látky), kdy se tvrzení o účinnosti spoléhá na *in vitro* diagnostické zkoušky, musí být poskytnuty dostatečné údaje o diagnostických zkouškách, které umožní odpovídající posouzení těchto tvrzení týkajících se markerových vlastností.

B. Hodnocení prováděná v laboratoři

1. Prokázání účinnosti se zásadně provádí za řádně kontrolovaných laboratorních podmínek čelení po podání imunologického veterinárního léčivého přípravku cílovému zvířeti za doporučených podmínek použití. Pokud je to možné, musí podmínky, za kterých je čelení prováděna, napodobovat přirozené podmínky infekce. Poskytnuty musí být podrobnosti o čelením kmenu a jeho relevanci.

U živých očkovacích látek musí být použity šarže obsahující minimální titr nebo účinnost, s výjimkou odůvodněných případů. U jiných přípravků musí být použity šarže s minimálním obsahem účinné látky, s výjimkou odůvodněných případů.

2. Pokud je to možné, musí být stanoven a dokumentován imunitní mechanismus (buněčná/humorální imunita, místní/generalizovaná odpověď, třídy imunoglobulinů), který je podnícen po podání imunologického veterinárního léčivého přípravku cílovým zvířatům doporučenou cestou podání.

C. Hodnocení prováděná v terénních podmínkách

1. S výjimkou odůvodněných případů musí být výsledky laboratorních hodnocení doplněny údaji o hodnoceních prováděných v terénních podmínkách, s použitím reprezentativních šarží výrobního postupu popsáno v žádosti o registraci. Tato studie prováděná v terénních podmínkách může zkoumat bezpečnost i účinnost.
2. Pokud laboratorní hodnocení nemohou poskytnout podklady pro hodnocení účinnosti, je možné uznat pouze hodnocení provedená v terénních podmínkách.

ČÁST 5: ÚDAJE A DOKUMENTY**A. ÚVOD**

Dokumentace týkající se studií bezpečnosti a účinnosti musí obsahovat úvod, ve kterém je vymezen předmět a jsou uvedeny zkoušky, které byly provedeny podle částí 3 a 4, jakož i shrnutí, spolu s podrobnými odkazy na bibliografii. Toto shrnutí musí obsahovat objektivní diskusi o všech získaných výsledcích a musí vést k závěru o bezpečnosti a účinnosti imunologického veterinárního léčivého přípravku. Vypuštění jakýchkoli zkoušek nebo hodnocení ze seznamu musí být uvedeno a diskutováno.

B. LABORATORNÍ STUDIE

U všech studií musí být uvedeny následující údaje:

▼ **M2**

1. shrnutí;
2. název subjektu, který studie provedl;
3. podrobný protokol hodnocení, ve kterém je uveden popis použitých metod, zařízení a látek, podrobnosti jako druh nebo plemeno zvířat, kategorie zvířat, odkud byla získána, jejich identifikace a počet, podmínky, za kterých byla držena a krmena (mimo jiné s uvedením, zda byla prosta specifikovaných patogenů a/nebo specifikovaných protilátek, typu a množství všech doplňkových látek obsažených v krmivu), dávka, cesta, rozvrh a data podání, popis a zdůvodnění použitých statistických metod;
4. v případě zvířat v kontrolních skupinách, zda jim bylo podáváno placebo nebo zda nebyla nijak ošetřována;
5. v případě ošetřovaných zvířat a tam, kde je to vhodné, zda byl těmto zvířatům podáván zkoušený přípravek či jiný přípravek registrovaný ve Společenství;
6. všechna obecná a individuální pozorování a získané výsledky (s uvedením průměrů a standardních odchylek), a to příznivé i nepříznivé. Údaje se popíší dostatečně podrobně, aby bylo možno výsledky kriticky zhodnotit nezávisle na jejich interpretaci autorem. Primární údaje se předloží ve formě tabulek. K vysvětlení a doložení mohou být výsledky provázeny reprodukcemi záznamů, mikrosnímky atd.;
7. povaha, četnost a trvání pozorovaných nežádoucích reakcí;
8. počet zvířat vyřazených předčasně ze studií a důvody pro jejich vyřazení;
9. statistické hodnocení výsledků, pokud to požaduje program zkoušení, a rozptýl v údajích;
10. výskyt a průběh veškerých interkurentních onemocnění;
11. veškeré podrobnosti týkající se veterinárních léčivých přípravků (jiných než je zkoušený přípravek), jejichž podání bylo v průběhu studie nezbytné;
12. objektivní diskuse o získaných výsledcích, která vede k závěrům o bezpečnosti a účinnosti přípravku.

C. STUDIE PROVÁDĚNÉ V TERÉNNÍCH PODMÍNKÁCH

Údaje týkající se studií prováděných v terénních podmínkách musí být dostatečně podrobné, aby bylo možné přijmout objektivní stanovisko. Musí obsahovat následující náležitosti:

1. shrnutí;
2. jméno, adresu, funkci a kvalifikaci pověřeného zkoušejícího;
3. místo a datum podání, kód identifikace, který může odkazovat na jméno a adresu majitele zvířete či zvířat;
4. podrobnosti o protokolu hodnocení, s uvedením popisu použitých metod, zařízení a látek, podrobnosti jako cesta podání, rozvrh podávání, dávka, kategorie zvířat, délka pozorování, sérologická odpověď a další vyšetření provedená u zvířat po podání;
5. v případě zvířat v kontrolních skupinách, zda jim bylo podáváno placebo nebo zda nebyla nijak ošetřena;
6. identifikaci ošetřených zvířat a zvířat v kontrolních skupinách (podle situace hromadnou nebo individuální), jako je druh, plemena nebo linie, věk, hmotnost, pohlaví, fyziologický stav;
7. krátký popis způsobu chovu a krmení, s uvedením typu a množství veškerých doplňkových látek obsažených v krmivu;
8. veškeré údaje týkající se pozorování, parametrů užítkovosti a výsledků (s uvedením průměrů a standardních odchylek); pokud byly prováděny zkoušky a měření u jednotlivých zvířat, uvedou se individuální údaje;
9. veškerá pozorování a výsledky studií, příznivé i nepříznivé, s úplným výčtem pozorování a výsledků objektivních zkoušek účinnosti požadovaných pro hodnocení přípravku; uvedou se použité techniky a vysvětlí se význam všech odchylek ve výsledcích;
10. účinky na užítkovost zvířat;
11. počet zvířat vyřazených předčasně ze studií a důvody pro jejich vyřazení;

▼M2

12. povahu, četnost a trvání pozorovaných nežádoucích reakcí;
13. výskyt a průběh jakýchkoli interkurentních onemocnění;
14. veškeré podrobnosti týkající se veterinárních léčivých přípravků (jiných než je zkoušený přípravek), které byly podány před nebo současně se zkoušeným přípravkem nebo v období pozorování; podrobnosti o všech pozorovaných interakcích;
15. objektivní diskusi o získaných výsledcích, vedoucí k závěrům o bezpečnosti a účinnosti přípravku.

ČÁST 6: ODKAZY NA BIBLIOGRAFIÍ

Uvedou se podrobně odkazy na bibliografii citované ve shrnutí uvedeném v rámci části 1 a poskytnou se kopie.

HLAVA III

POŽADAVKY NA ZVLÁŠTNÍ ŽÁDOSTI O REGISTRACI

1. Generické veterinární léčivé přípravky

Žádosti o registraci na základě článku 13 (generické veterinární léčivé přípravky) musí obsahovat údaje uvedené v částech 1 a 2 hlavy I této přílohy spolu s hodnocením rizik pro životní prostředí a údaji, které prokazují, že přípravek má stejné kvalitativní a kvantitativní složení účinných látek a stejnou lékovou formu jako referenční léčivý přípravek, a údaji, které dokazují, že přípravek je bioekvivalentní s referenčním léčivým přípravkem. Jestliže je referenční veterinární léčivý přípravek biologickým léčivým přípravkem, musí být splněny požadavky na dokumentaci uvedené v oddíle 2 pro podobné biologické veterinární léčivé přípravky.

U generických veterinárních léčivých přípravků se podrobně a kritické souhrny týkající se bezpečnosti a účinnosti musí zaměřit zejména na následující náležitosti:

- opodstatnění zásadní podobnosti,
- souhrn nečistot přítomných v šaržích účinné látky či účinných látek, jakož i konečného léčivého přípravku (a případně příslušných rozkladných produktů vznikajících během skladování), jak je navrženo pro použití v přípravku určeném k uvedení na trh, společně s hodnocením těchto nečistot,
- hodnocení studií bioekvivalence nebo odůvodnění, proč tyto studie nebyly provedeny, s odkazem na stanovené pokyny,
- žadatel by měl případně k prokázání ekvivalence vlastností některých solí, esterů a derivátů registrované účinné látky ve vztahu k bezpečnosti a účinnosti poskytnout doplňující údaje; tyto údaje musí zahrnovat důkazy o tom, že nedošlo ke změně ve farmakokinetických ani farmakodynamických vlastnostech léčivé složky a/nebo v toxicitě, které by mohly ovlivnit profil bezpečnosti/účinnosti;

Každé tvrzení v souhrnu údajů o přípravku, které není známé nebo odvoditelné z vlastností léčivého přípravku a/nebo jeho terapeutické skupiny, by mělo být prodiskutováno v neklinických/klinických přehledech/souhrnech a doloženo zveřejněnou literaturou a/nebo doplňujícími studiemi.

U generických veterinárních léčivých přípravků určených k podávání intramuskulární, subkutánní nebo transdermální cestou musí být předloženy následující doplňující údaje:

- důkaz prokazující shodné či odlišné snižování obsahu reziduí z místa podání, který může být podložen odpovídajícími studiemi snižování obsahu reziduí,
- důkaz prokazující snášenlivost cílového zvířete v místě podání, která může být doložena odpovídajícími studiemi snášenlivosti u cílových zvířat.

2. Podobné biologické veterinární léčivé přípravky

V souladu s čl. 13 odst. 4, pokud biologický veterinární léčivý přípravek, který je podobný referenčnímu biologickému veterinárnímu léčivému přípravku, nespňuje podmínky v definici generického léčivého přípravku, nesmí se informace, které mají být poskytnuty, omezovat pouze na části 1 a 2 (farmaceutické, chemické a biologické údaje), doplněné údaji o bioekvivalenci a biologické dostupnosti. V takových případech musí být poskytnuty doplňující údaje, zejména o bezpečnosti a účinnosti přípravku.

▼ **M2**

- Povaha a rozsah doplňujících údajů (tj. toxikologické a jiné studie bezpečnosti a odpovídající klinické studie) se stanoví pro každý jednotlivý případ v souladu s příslušnými vědeckými pokyny.
- Vzhledem k rozmanitosti biologických veterinárních léčivých přípravků musí příslušný orgán stanovit nezbytné studie předpokládané v částech 3 a 4, s přihlédnutím ke specifickým charakteristikám každého jednotlivého biologického veterinárního léčivého přípravku.

Obecné zásady, které mají být použity, se stanoví v pokynu, který přijme agentura, s přihlédnutím k charakteristikám dotčeného biologického veterinárního léčivého přípravku. Jestliže má referenční biologický veterinární léčivý přípravek více než jednu indikaci, tvrzení o podobné účinnosti a bezpečnosti biologického veterinárního léčivého přípravku musí být odůvodněno nebo, pokud je to nezbytné, prokázáno samostatně pro každou indikaci, ke které se tvrzení vztahuje.

3. Dobře zavedené veterinární použití

V případě veterinárních léčivých přípravků s účinnou látkou či účinnými látkami, které mají „dobře zavedené veterinární použití“, jak je uvedeno v článku 13a, s uznanou účinností a přijatelnou úrovní bezpečnosti, se použijí následující specifická pravidla.

Žadatel předloží části 1 a 2, jak je popsáno v hlavě I této přílohy.

V částech 3 a 4 musí podrobná vědecká bibliografie postihnout všechna hlediska bezpečnosti a účinnosti.

K prokázání dobře zavedeného veterinárního použití se použijí následující specifická pravidla:

3.1 K doložení dobře zavedeného veterinárního léčebného použití složek veterinárních léčivých přípravků musí být vzaty v úvahu následující faktory:

- a) doba, po kterou je účinná látka používána;
- b) kvantitativní hlediska používání účinné látky;
- c) míra vědeckého zájmu na používání účinné látky (odrážející se v publikované vědecké literatuře);
- d) koherence vědeckých hodnocení.

Pro doložení dobře zavedeného použití může být pro různé látky potřeba různé časové období. Ve všech případech však období požadované pro doložení dobře zavedeného veterinárního použití složky léčivého přípravku nesmí být kratší než deset let od prvního systematického a dokumentovaného použití této látky jako veterinárního léčivého přípravku ve Společenství.

- 3.2 Dokumentace předložená žadatelem musí zahrnovat všechna hlediska hodnocení bezpečnosti a/nebo účinnosti přípravku pro navrhovanou indikaci u cílových druhů zvířat za použití navrhované cesty podání a režimu dávkování. Musí obsahovat nebo odkazovat na přehled příslušné literatury, přihlížet k předregistračním a poregistračním studiím a publikované vědecké literatuře prezentující zkušenosti v podobě epidemiologických studií a zejména srovnávacích epidemiologických studií. Předložena musí být veškerá dokumentace, příznivá i nepříznivá. S ohledem na ustanovení o dobře zavedeném veterinárním použití je obzvláště nezbytné objasnit, že bibliografické odkazy na jiné zdroje důkazů (poregistrační studie, epidemiologické studie atd.) a nejen údaje týkající se zkoušek a hodnocení mohou sloužit jako platný důkaz bezpečnosti a účinnosti přípravku, jestliže je v žádosti uspokojivě vysvětleno a odůvodněno použití těchto zdrojů informací.
- 3.3 Zvláštní pozornost musí být věnována jakýmkoli chybějícím informacím a musí být zdůvodněno, proč je možné doložit prokázání přijatelné míry bezpečnosti a/nebo účinnosti, přestože některé studie chybějí.
- 3.4 Podrobné a kritické souhrny týkající se bezpečnosti a účinnosti musí vysvětlit důležitost jakýchkoli předložených údajů, které se vztahují k jinému přípravku, než je přípravek určený k uvedení na trh. Musí být posouzeno, zda je zkoušený přípravek možné považovat za podobný přípravek, či nikoliv, pro který byla vypracována žádost o registraci, a to nehledě na existující rozdíly.
- 3.5 Obzvláště důležité jsou poregistrační zkušenosti s jinými přípravky obsahujícími stejné složky. Na tuto otázku musí klást žadatelé zvláštní důraz.

▼ **M2****4. Veterinární léčivé přípravky s kombinací účinných látek**

U žádostí na základě článku 13b musí být pro kombinované veterinární léčivé přípravky předložena registrační dokumentace obsahující části 1, 2, 3 a 4. Není nezbytné předkládat studie týkající se bezpečnosti a účinnosti pro každou účinnou látku. Nicméně je možné zahrnout informace o jednotlivých látkách do žádosti týkající se fixní kombinace. Předložení údajů o každé jednotlivé účinné látce, spolu s požadovanými studiemi bezpečnosti uživatele, studiemi snižování obsahu reziduí a klinickými studiemi týkajícími se přípravku s fixní kombinací mohou být považovány za vhodné odůvodnění pro nepředložení údajů o kombinovaném přípravku, z důvodu dobrých životních podmínek zvířat a zbytečného zkoušení na zvířatech, pokud neexistuje podezření na interakci vedoucí k vyšší toxicitě. Tam, kde je to použitelné, musí být poskytnuty informace týkající se míst výroby a hodnocení bezpečnosti cizích agens.

5. Žádosti s informovaným souhlasem

Žádosti na základě článku 13c musí obsahovat údaje popsané v části 1 hlavy 1 této přílohy za předpokladu, že držitel registrace původního veterinárního léčivého přípravku udělil žadateli souhlas s tím, aby učinil odkaz na obsah částí 2, 3 a 4 registrační dokumentace takového přípravku. V tomto případě není třeba předkládat podrobné a kritické souhrny týkající se jakosti, bezpečnosti a účinnosti.

6. Dokumentace žádostí za výjimečných okolností

Registrace může být udělena na základě určitých konkrétních povinností požadujících od žadatele, aby zavedl konkrétní postupy, zejména s ohledem na bezpečnost a účinnost veterinárního léčivého přípravku, pokud, jak je stanoveno v čl. 26 odst. 3 této směrnice, žadatel může prokázat, že není schopen předložit úplné údaje o účinnosti a bezpečnosti za běžných okolností používání.

Identifikace zásadních požadavků pro všechny žádosti uvedené v tomto oddíle by měly podléhat pokynům, které přijme agentura.

7. Smíšené žádosti o registraci

Smíšené žádosti o registraci jsou žádosti, u nichž část(i) 3 a/nebo 4 registrační dokumentace obsahují studie bezpečnosti a účinnosti provedené žadatelem, jakož i bibliografické odkazy. Všechny ostatní části jsou v souladu se strukturou popsanou v části I hlavy I této přílohy. Příslušný orgán uzná navržený formát předložený žadatelem na základě posouzení případ od případu.

HLAVA IV

POŽADAVKY NA ŽÁDOSTI O REGISTRACI PRO URČITÉ VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Tato část stanoví zvláštní požadavky pro stanovené veterinární léčivé přípravky ve vztahu k povaze účinných látek v nich obsažených.

1. IMUNOLOGICKÉ VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**A. ZÁKLADNÍ DOKUMENT O ANTIGENU VAKCÍNY**

Pro určité imunologické veterinární léčivé přípravky a odchýlně od ustanovení hlavy II části 2 oddílu C o účinných látkách se zavádí koncept základního dokumentu o antigenu vakcíny.

Pro účely této přílohy se základním dokumentem o antigenu vakcíny rozumí samostatná část dokumentace k žádosti o registraci očkovací látky, která obsahuje veškeré důležité informace o jakosti ke každé z účinných látek, které jsou součástí tohoto veterinárního léčivého přípravku. Samostatná část může být společná pro jednu nebo více monovalentních a/nebo kombinovaných očkovacích látek předložených tímtež žadatelem nebo držitelem rozhodnutí o registraci.

Vědecké pokyny pro předkládání a hodnocení základního dokumentu o antigenu vakcíny přijme agentura. Postup pro předkládání a hodnocení základního dokumentu o antigenu vakcíny musí být v souladu s pokyny zveřejněnými Komisí v *Pravidlech pro léčivé přípravky v Evropské unii*, svazek 6B, Pokyny pro žadatele.

B. VÍCEKMENOVÁ REGISTRAČNÍ DOKUMENTACE

Pro určité imunologické veterinární léčivé přípravky (slintavka a kulhavka, influenza ptáků a katarální horečka ovcí) a odchýlně od ustanovení hlavy II

▼ M2

části 2 oddílu C o účinných látkách se zavádí koncept užívání registrační dokumentace pro více kmenů.

Vícekmenovou registrační dokumentací se rozumí jedna dokumentace obsahující příslušné údaje pro jediné a úplné vědecké hodnocení různých možností použití kmenů / kombinace kmenů, na základě kterého lze povolit registraci očkovacích látek proti antigenně variabilním virům.

Vědecké pokyny pro předkládání a hodnocení registrační dokumentace pro více kmenů přijme agentura. Postup pro předkládání a hodnocení registrační dokumentace pro více kmenů musí být v souladu s pokyny zveřejněnými Komisí v *Pravidlech pro léčivé přípravky v Evropské unii*, svazek 6B, Pokyny pro žadatele.

2. HOMEOPATICKÉ VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Tento oddíl stanoví zvláštní ustanovení pro použití hlavy I částí 2 a 3 pro homeopatické veterinární léčivé přípravky, jak jsou definovány v čl. 1 odst. 8.

Část 2

Ustanovení části 2 se použijí na dokumenty předložené v souladu s článkem 18 při zjednodušeném postupu registrace homeopatických veterinárních léčivých přípravků uvedených v čl. 17 odst. 1 stejně jako na dokumenty pro registraci jiných homeopatických veterinárních léčivých přípravků uvedených v čl. 19 odst. 1 s následujícími úpravami.

a) Terminologie

Latinský název základní homeopatické látky popsany v dokumentaci k žádosti o registraci musí být v souladu s latinským názvem *Evropského lékopisu* nebo, neexistuje-li, úředního lékopisu členského státu. Případně se poskytne tradiční název či tradiční názvy používané v každém členském státě.

b) Kontrola výchozích surovin

Údaje a dokumentace k výchozím surovinám, tj. všem použitým materiálům včetně surovin a meziproduktů až do konečného ředění, zpracovaným do konečného homeopatického veterinárního léčivého přípravku, které jsou předkládány s žádostí, musí být doplněny dalšími údaji o základní homeopatické látce.

Obecné požadavky na jakost se použijí pro veškeré výchozí suroviny, stejně jako mezistupně výrobního procesu až do konečného ředění, které jsou zpracovány do konečného homeopatického přípravku. Pokud je přítomna toxická složka, měla by být tato složka kontrolována v konečném ředění. Pokud to však není možné z důvodu vysokého stupně ředění, toxická složka musí být standardně kontrolována v ranějším stádiu. Každý krok výrobního procesu od výchozích surovin po konečné ředění, které jsou zpracovány do konečného přípravku, musí být přesně popsán.

V případě, že je zahrnuto ředění, musí být tyto kroky ředění provedeny podle homeopatických výrobních postupů stanovených v příslušné monografii *Evropského lékopisu* nebo, neexistuje-li, v úředním lékopisu členského státu.

c) Kontrolní zkoušky konečného léčivého přípravku

Na konečné homeopatické veterinární léčivé přípravky se vztahují obecné požadavky na jakost. Jakékoliv výjimky musí být žadatelem řádně zdůvodněny.

Musí být provedena identifikace a stanovení obsahu všech toxikologicky významných složek. Lze-li odůvodnit, že identifikace a/nebo stanovení obsahu všech toxikologicky významných složek nejsou možné, např. z důvodu jejich zředění v konečném léčivém přípravku, prokáže se jakost kompletní validací výrobního procesu a procesu ředění.

d) Zkoušky stability

Musí být doložena stabilita konečného přípravku. Údaje o stabilitě základních homeopatických látek jsou obecně přenosné pro ředění/potenciace z nich získané. Pokud není možná identifikace nebo stanovení obsahu účinné látky pro vysoký stupeň ředění, mohou být vzaty v úvahu údaje o stabilitě lékové formy.

Část 3

Ustanovení části 3 se použijí na zjednodušený postup registrace homeopatických veterinárních léčivých přípravků uvedený v čl. 17 odst. 1 této směrnice

▼ M2

s následující specifikací, aniž jsou dotčena ustanovení nařízení (EHS) č. 2377/90 pro látky obsažené v základních homeopatických látkách určených k podání pro druhy zvířat určených k produkci potravin.

Jakákoliv chybějící informace musí být odůvodněna, např. musí být odůvodněno, proč může být uznáno doložení přijatelné úrovně bezpečnosti, přestože některé studie chybí.



PŘÍLOHA II

ČÁST A

Zrušené směrnice s následnými změnami

(podle článku 96)

Směrnice Rady 81/851/EHS (Úř. věst. L 317, 6.11.1981, s. 1)
 Směrnice Rady 90/676/EHS (Úř. věst. L 373, 31.12.1990, s. 15)
 Směrnice Rady 90/677/EHS (Úř. věst. L 373, 31.12.1990, s. 26)
 Směrnice Rady 92/74/EHS (Úř. věst. L 297, 13.10.1992, s. 12)
 Směrnice Rady 93/40/EHS (Úř. věst. L 214, 24.8.1993, s. 31)
 Směrnice Komise 2000/37/ES (Úř. věst. L 139, 10.6.2000, s. 25)
 Směrnice Rady 81/852/EHS (Úř. věst. L 317, 6.11.1981, s. 16)
 Směrnice Rady 87/20/EHS (Úř. věst. L 15, 17.1.1987, s. 34)
 Směrnice Rady 92/18/EHS (Úř. věst. L 97, 10.4.1992, s. 1)
 Směrnice Rady 93/40/EHS
 Směrnice Komise 1999/104/ES (Úř. věst. L 3, 6.1.2000, s. 18)

ČÁST B

Lhůty pro provedení do vnitrostátního práva

(podle článku 96)

Směrnice	Lhůta pro provedení
Směrnice 81/851/EHS	9. říjen 1983
Směrnice 81/852/EHS	9. říjen 1983
Směrnice 87/20/EHS	1. červenec 1987
Směrnice 90/676/EHS	1. leden 1992
Směrnice 90/677/EHS	20. březen 1993
Směrnice 92/18/EHS	1. duben 1993
Směrnice 92/74/EHS	31. prosinec 1993
Směrnice 93/40/EHS	1. leden 1995
	1. leden 1998 (čl. 1 odst. 7)
Směrnice 1999/104/ES	1. leden 2000
Směrnice 2000/37/ES	5. prosinec 2001

PŘÍLOHA III
SROVNÁVACÍ TABULKA

Tato směrnice	Směrnice 65/65/EHS	Směrnice 81/851/EHS	Směrnice 81/852/EHS	Směrnice 90/677/EHS	Směrnice 92/74/EHS
Čl. 1 body 1 a 2	Čl. 1 body 1 a 2	Čl. 1 odst. 1			
Čl. 1 bod 3		Čl. 1 odst. 2 druhá odrážka			
Čl. 1 bod 4	Čl. 1 bod 3	Čl. 1 odst. 1			
Čl. 1 body 5 a 6		Čl. 1 odst. 2 třetí a čtvrtá odrážka			
Čl. 1 bod 7				Čl. 1 odst. 2	
Čl. 1 bod 8					Článek 1
Čl. 1 bod 9		Čl. 5 třetí pododstavec bod 8			
Čl. 1 body 10 až 16		Čl. 42b první pododstavec			
Čl. 1 bod 17		Čl. 50a odst. 1 druhý pododstavec			
Čl. 1 bod 18		Čl. 16 odst. 1			
Čl. 1 bod 19		Čl. 18 odst. 1, poznámka pod čarou			
Článek 2		Čl. 2 odst. 1			
Čl. 3 bod 1 první pododstavec		Čl. 2 odst. 2 první odrážka			
Čl. 3 bod 1 druhý pododstavec		Čl. 2 odst. 3			
Čl. 3 bod 2				Čl. 1 odst. 3	
Čl. 3 body 3 a 4	Čl. 1 body 4 a 5 a čl. 2 odst. 3	Čl. 1 odst. 1			
Čl. 3 bod 5		Čl. 2 odst. 2 třetí odrážka			
Čl. 3 bod 6		Čl. 1 bod 4			
Čl. 4 odst. 1				Čl. 1 odst. 4	
Čl. 4 odst. 2		Článek 3			

▼B

Tato směrnice	Směrnice 65/65/EHS	Směrnice 81/851/EHS	Směrnice 81/852/EHS	Směrnice 90/677/EHS	Směrnice 92/74/EHS
Článek 5		Čl. 4 odst. 1 první pododstavec			
Článek 6		Čl. 4 odst. 2 první pododstavec			
Článek 7		Čl. 4 odst. 1 druhý pododstavec			
Článek 8		Čl. 4 odst. 1 třetí pododstavec			
Článek 9		Čl. 4 odst. 3 první pododstavec			
Čl. 10 odst. 1 a 2 první a druhý pododstavec		Čl. 4 odst. 4 první a druhý pododstavec			
Čl. 10 odst. 2 třetí pododstavec					Čl. 2 odst. 1 druhý pododstavec
Článek 11		Čl. 4 odst. 4 třetí pododstavec			
Čl. 12 odst. 1		Čl. 5 první pododstavec			
Čl. 12 odst. 2		Čl. 5 druhý pododstavec			
Čl. 12 odst. 3 písm. a) až i)		Čl. 5 třetí pododstavec body 1 až 9	Čl. 1 první pododstavec		
Čl. 12 odst. 3 písm. j)		Čl. 5 třetí pododstavec bod 10 první pododstavec			
Čl. 12 odst. 3 písm. k) až n)		Čl. 5 třetí pododstavec body 11 až 14			
Čl. 13 odst. 1		Čl. 5 třetí pododstavec bod 10 druhý pododstavec			
Čl. 13 odst. 2			Čl. 1 druhý pododstavec		
Článek 14		Článek 5a			
Čl. 15 odst. 1		Článek 6			
Čl. 15 odst. 2 a 3		Článek 7			
Článek 16					Článek 6

▼B

Tato směrnice	Směrnice 65/65/EHS	Směrnice 81/851/EHS	Směrnice 81/852/EHS	Směrnice 90/677/EHS	Směrnice 92/74/EHS
Čl. 17 odst. 1					Čl. 7 odst. 1
Čl. 17 odst. 2					Čl. 7 odst. 3
Čl. 17 odst. 3					Čl. 4 druhý pododstavec
Článek 18					Článek 8
Článek 19					Článek 9
Čl. 20 první odstavce					Čl. 2 odst. 3
Čl. 20 druhý odstavce					Článek 9
Článek 21		Článek 8			
Článek 22		Článek 8a			
Článek 23		Článek 9			
Článek 24		Článek 10			
Článek 25		Článek 5b			
Čl. 26 odst. 1 a 2		Článek 12			
Čl. 26 odst. 3		Čl. 15 odst. 2			
Čl. 27 odst. 1		Čl. 14 odst. 1 první pododstavec			
Čl. 27 odst. 2		Čl. 14 odst. 1 druhý pododstavec			
Čl. 27 odst. 3		Čl. 14 odst. 2			
Čl. 27 odst. 4 a 5		Čl. 14 odst. 3 a 4			
Článek 28		Čl. 15 odst. 1			
Článek 29		Článek 13			
Článek 30		Článek 11			
Čl. 31 odst. 1		Čl. 16 odst. 1			

▼B

Tato směrnice	Směrnice 65/65/EHS	Směrnice 81/851/EHS	Směrnice 81/852/EHS	Směrnice 90/677/EHS	Směrnice 92/74/EHS
Čl. 31 odst. 2		Čl. 16 odst. 2	Článek 2		
Čl. 31 odst. 3		Čl. 16 odst. 3			
Čl. 32 odst. 1		Čl. 17 odst. 3			
Čl. 32 odst. 2		Čl. 17 odst. 1			
Čl. 32 odst. 3		Čl. 17 odst. 2			
Čl. 32 odst. 4		Čl. 17 odst. 4			
Článek 33		Článek 18			
Článek 34		Článek 19			
Článek 35		Článek 20			
Článek 36		Článek 21			
Článek 37		Čl. 22 odst. 1			
Článek 38		Čl. 22 odst. 2, 3 a 4			
Článek 39		Článek 23			
Článek 40		Článek 23a			
Článek 41		Článek 23b			
Článek 42		Článek 23c			
Článek 43		Čl. 22 odst. 5			
Článek 44		Článek 24			
Článek 45		Článek 25			
Článek 46		Článek 26			
Článek 47		Čl. 28 odst. 1			
Článek 48		Čl. 28 odst. 2			

▼B

Tato směrnice	Směrnice 65/65/EHS	Směrnice 81/851/EHS	Směrnice 81/852/EHS	Směrnice 90/677/EHS	Směrnice 92/74/EHS
Článek 49		Čl. 28 odst. 3			
Článek 50		Článek 27			
Článek 51		Článek 27a			
Článek 52		Článek 29			
Článek 53		Článek 31			
Článek 54		Článek 32			
Čl. 55 odst. 1		Čl. 30 odst. 1 první a druhý pododstavec			
Čl. 55 odst. 2		Čl. 30 odst. 1 třetí pododstavec			
Čl. 55 odst. 3		Čl. 30 odst. 2			
Článek 56		Článek 33			
Článek 57					Článek 3
Čl. 58 odst. 1 až 3		Článek 43			
Čl. 58 odst. 4		Článek 47			
Čl. 59 odst. 1		Článek 44			
Čl. 59 odst. 2		Článek 45			
Čl. 59 odst. 3		Článek 47			
Článek 60		Článek 46			
Čl. 61 odst. 1		Čl. 48 první pododstavec			
Čl. 61 odst. 2		Čl. 48 druhý pododstavec			
Čl. 61 odst. 3		Čl. 48 třetí pododstavec			
Článek 62		Čl. 49 první pododstavec			

▼B

Tato směrnice	Směrnice 65/65/EHS	Směrnice 81/851/EHS	Směrnice 81/852/EHS	Směrnice 90/677/EHS	Směrnice 92/74/EHS
Článek 63		Článek 50			
Čl. 64 odst. 1					Čl. 2 odst. 2
Čl. 64 odst. 2					Čl. 7 odst. 2
Čl. 65 odst. 1		Čl. 50a odst. 1 první a třetí pododstavec			
Čl. 65 odst. 2, 3 a 4		Čl. 50a odst. 2, 3 a 4			
Článek 66		Článek 50b			
Článek 67		Čl. 4 odst. 3 třetí pododstavec			
Článek 68		Čl. 1 odst. 5			
Článek 69		Článek 50c			
Článek 70		Čl. 4 odst. 5			
Článek 71				Článek 4	
Článek 72		Článek 42e			
Článek 73		Článek 42a			
Článek 74		Článek 42c			
Článek 75		Článek 42d			
Článek 76		Článek 42f			
Čl. 77 odst. 1		Článek 42g			
Čl. 77 odst. 2		Článek 42b			
Článek 78		Článek 42h			
Článek 79		Článek 42i			
Čl. 80 odst. 1		Čl. 34 první a druhý pododstavec			

▼B

Tato směrnice	Směrnice 65/65/EHS	Směrnice 81/851/EHS	Směrnice 81/852/EHS	Směrnice 90/677/EHS	Směrnice 92/74/EHS
Čl. 80 odst. 2				Čl. 3 odst. 1	
Čl. 80 odst. 3		Čl. 34 třetí pododstavec			
Čl. 81 odst. 1		Článek 35			
Čl. 81 odst. 2				Čl. 3 odst. 2	
Článek 82				Čl. 3 odst. 3	
Článek 83		Článek 36			
Článek 84		Článek 37			
Článek 85		Článek 38			
Článek 86					Čl. 4 první pododstavec
Článek 87		Článek 38a			
Článek 88			Článek 2a		
Článek 89		Článek 42j	Článek 2b		
Článek 90		Článek 39			
Článek 91		Článek 42			
Článek 92					Článek 5
Článek 93		Článek 24a			
Článek 94		Čl. 40, 41 a 49 druhý pododstavec			
Článek 95		Čl. 4 odst. 2 druhý pododstavec			
Článek 96	—	—	—	—	—
Článek 97	—	—	—	—	—
Článek 98	—	—	—	—	—
příloha I			příloha		

▼B

Tato směrnice	Směrnice 65/65/EHS	Směrnice 81/851/EHS	Směrnice 81/852/EHS	Směrnice 90/677/EHS	Směrnice 92/74/EHS
příloha II	—	—	—	—	—
příloha III	—	—	—	—	—