

Ta dokument je mišljen zgolj kot dokumentacijsko orodje in institucije za njegovo vsebino ne prevzemajo nobene odgovornosti

► **B**                    **DIREKTIVA 2001/82/ES EVROPSKEGA PARLAMENTA IN SVETA**  
**z dne 6. novembra 2001**  
**o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v veterinarski medicini**  
(UL L 311, 28.11.2001, str. 1)

spremenjena z:

		Uradni list		
		št.	stran	datum
► <b><u>M1</u></b>	Direktiva 2004/28/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 31. marca 2004	L 136	58	30.4.2004
► <b><u>M2</u></b>	Direktiva Komisije 2009/9/ES z dne 10. februarja 2009	L 44	10	14.2.2009
► <b><u>M3</u></b>	Uredba (ES) št. 470/2009 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 6. maja 2009	L 152	11	16.6.2009
► <b><u>M4</u></b>	Direktiva 2009/53/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 18. junija 2009	L 168	33	30.6.2009
► <b><u>M5</u></b>	Uredba (ES) št. 596/2009 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 18. junija 2009	L 188	14	18.7.2009



**DIREKTIVA 2001/82/ES EVROPSKEGA PARLAMENTA IN SVETA**

**z dne 6. novembra 2001**

**o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v veterinarski medicini**

EVROPSKI PARLAMENT IN SVET EVROPSKE UNIJE STA –

ob upoštevanju Pogodbe o ustanovitvi Evropske skupnosti in zlasti člena 95 Pogodbe,

ob upoštevanju predloga Komisije,

ob upoštevanju mnenja Ekonomsko-socialnega odbora <sup>(1)</sup>,

v skladu s postopkom, določenim v členu 251 Pogodbe <sup>(2)</sup>,

ob upoštevanju naslednjega:

- (1) Direktiva Sveta 81/851/EGS z dne 28. septembra 1981 o prilagajanju zakonodaj držav članic, ki se nanaša na zdravila za uporabo v veterinarski medicini <sup>(3)</sup>, Direktiva Sveta 81/852/EGS z dne 28. septembra 1981 o prilagajanju zakonodaj držav članic, ki se nanaša na analitske, farmakološko-toksikološke in klinične standarde ter protokole v zvezi s preskušanjem zdravil za uporabo v veterinarski medicini <sup>(4)</sup>, Direktiva Sveta 90/677/EGS z dne 13. decembra 1990 o razširitvi področje uporabe Direktive 81/851/EGS o prilagajanju zakonodaj držav članic, ki se nanaša na zdravila za uporabo v veterinarski medicini in o določitvi dodatnih določb za imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini <sup>(5)</sup>, in Direktiva Sveta 92/74/EGS z dne 22. septembra 1992 o razširitvi področje uporabe Direktive 81/851/EGS o prilagajanju zakonov in drugih predpisov, ki se nanašajo na zdravila za uporabo v veterinarski medicini in ki določa dodatne predpise za homeopatska zdravila za uporabo v veterinarski medicini <sup>(6)</sup>, so bile pogosto in znatno spremenjene. zaradi jasnosti in smotrnosti je treba navedene direktive kodificirati tako, da se jih je združiti v enotno besedilo.
- (2) Osnovni namen vseh predpisov, ki urejajo izdelavo in promet zdravil za uporabo v veterinarski medicini mora biti varovanje javnega zdravja.
- (3) Vendar pa je ta cilj treba doseči s sredstvi, ki ne bodo ovirala razvoja farmacevtske industrije in prometa z zdravili znotraj Skupnosti.
- (4) Trenutno pa se ta določila razlikujejo v osnovni principih, ker države članice že imajo pogoje, ki urejajo zdravila za uporabo v veterinarski medicini, določene z zakonom ali drugim predpisom. To ima za posledico oviranje prometa z zdravili znotraj Skupnosti, kar neposredno vpliva na delovanje notranjega trga.
- (5) Ovire je zato treba odpraviti; to pa ima za posledico približevanje ustreznih določb.
- (6) Z vidika javnega zdravja in prostega pretoka zdravil za uporabo v veterinarski medicini je treba, da pristojni organi razpolagajo s koristnimi podatki o zdravilih za uporabo v veterinarski medicini

<sup>(1)</sup> UL C 75,15.3.2000, str. 11.

<sup>(2)</sup> Mnenje Evropskega parlamenta z dne 3. julija 2001 (še ni objavljeno v Uradnem listu) ter Sklepa Sveta z dne 27. septembra 2001.

<sup>(3)</sup> UL L 317, 6.11.1981, str. 1. Direktiva, kakor je bila nazadnje spremenjena z Direktivo Komisije 2000/37/ES (UL L 139, 10.6.2000, str. 25).

<sup>(4)</sup> UL L 317, 6.11.1981, str. 16. Direktiva, kakor je bila nazadnje spremenjena z Direktivo Komisije 1999/104/ES (UL L 3, 6.1.2000, str. 18).

<sup>(5)</sup> UL L 373, 31.12.1990, str. 26.

<sup>(6)</sup> UL L 297, 13.10.1992, str. 12.

▼B

z dovoljenjem za promet v obliki odobrenih povzetkov glavnih značilnostih zdravila.

- (7) Z izjemo tistih zdravil, za katera se zahteva centralizirani postopek pridobitve dovoljenja Skupnosti za promet, ki je bil uveljavljen z Uredbo Sveta (EGS) št. 2309/93 z dne 22. julija 1993 in ki določa postopke Skupnosti za pridobitev dovoljenja za promet z zdravili in nadzor nad zdravili za uporabo v humani in veterinarski medicini ter ustanavlja Evropsko agencijo za vrednotenje zdravil<sup>(1)</sup>, morajo dovoljenje za promet v eni državi članici priznati pristojni organi drugih držav članic, razen če obstajajo utemeljeni razlogi za domnevo, da bi pridobitev dovoljenja za promet z zadevnim zdravilom za uporabo v veterinarski medicini lahko predstavljala tveganje za zdravje ljudi ali živali, ali za okolje; v primeru nesoglasja med državami članicami mora biti o zadevi opravljeno znanstveno ovrednotenje glede kakovosti, varnosti ali učinkovitosti zdravila na nivoju Skupnosti, ki mora privedi do enotne odločitve na spornem področju in ki bo obvezujoča za države članice. To odločitev je treba sprejeti po hitrem postopku, zato je potrebno tesno sodelovanje med Komisijo ter državami članicami.
- (8) V ta namen je treba ustanoviti Odbor za zdravila za uporabo v veterinarski medicini v okviru Evropske agencije za vrednotenje zdravil, določeno z zgoraj navedeno Uredbo (EGS) št. 2309/93.
- (9) Ta direktiva predstavlja le eno stopnjo za doseganje cilja prostega pretoka zdravil za uporabo v veterinarski medicini. S tem v zvezi ter na podlagi izkušenj, posebno znotraj Odbora za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, pa se bo izkazalo, da so potrebni novi ukrepi za odpravo preostalih ovir pri prostem pretoku.
- (10) Medicinirana krma ne spadajo v področje uporabe te direktive. Kljub temu pa je treba tako za javno zdravje, kakor zaradi ekonomskih razlogov, prepovedati uporabo zdravil, ki nimajo dovoljenja za promet v proizvodnji medicinirane krme.
- (11) Pojma škodljivost in terapevtska učinkovitost lahko preučujemo le v medsebojni povezavi ter imata le relativen pomen, odvisno od napredka znanstvenih dognanj ter uporabe, za katero je zdravilo namenjeno. Ostale podrobnosti ter dokumentacija, ki morajo biti priloženi vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom morajo dokazovati, da so koristi zaradi učinkovitosti večje od možnih tveganj. Če takih dokazov ni, se vloga zavrne.
- (12) Dovoljenja za promet z zdravilom se ne izda, če zdravilo nima terapevtskega učinka ali če ni zadostnih dokazov za tak učinek. Pojem terapevtski učinek je treba razumeti kot učinek, ki ga navaja proizvajalec.
- (13) Tovrstnega dovoljenja za promet z zdravilom se prav tako ne izda, če karenca ni dovolj dolga, da zaostanki ne bi predstavljali tveganja za zdravje.
- (14) Pred izdajo dovoljenja za promet z imunološkim zdravilom za uporabo v veterinarski medicini mora izdelovalec dokazati sposobnost zagotavljanja konsistenosti med serijami.
- (15) Pristojni organi morajo imeti pooblastila za prepoved uporabe imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ko je imunski odziv zdravljenih živali v neskladju z nacionalnim programom ali programom Skupnosti za ugotavljanje, izkoreninjanje ali kontrolo živalske bolezni.
- (16) Predvsem je zaželeno dati uporabnikom homeopatskih zdravil jasno sliko o homeopatskih značilnostih zdravila ter zadostna zagotovila glede njegove kakovosti in varnosti.

<sup>(1)</sup> UL L 214, 24.8.1993, str. 1. Uredba, kakor je bila spremenjena z Uredbo Komisije (ES) št. 649/98 (UL L 88, 24.3.1998, str. 7).

## ▼B

- (17) Predpisi, ki se nanašajo na izdelavo, kontrolo ter nadzor homeopatskih zdravil za uporabo v veterinarski medicini morajo biti usklajeni, da bi bil možen promet varnih in kakovostnih zdravil znotraj Skupnosti.
- (18) Glede na nekatere značilnosti teh homeopatskih zdravil za uporabo v veterinarski medicini, kot so nizka raven učinkovin, ki jih vsebujejo ter da je pri teh izdelkih težko uporabljati standardne statistične metode v zvezi s kliničnimi preskušnji, je zaželeno, da se določi poseben, poenostavljen postopek registracije za tista tradicionalna homeopatska zdravila, ki so bila dana v promet brez terapevtskih indikacij, v farmacevtski obliki ter odmerkih, ki ne predstavljajo tveganja za živali.
- (19) Običajna pravila, ki urejajo dovoljenje za promet z zdravili za uporabo v veterinarski medicini se morajo uporabljati pri homeopatskih zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki se dajejo v promet s terapevtskimi indikacijami, ali pa v obliki, ki lahko predstavlja tveganje, kar je treba presojeti v primerjavi z zaželenimi terapevtskimi učinki. Države članice, bi morale uporabljati posebne predpise za ovrednotenje rezultatov preskusov in preskušanj z namenom zagotavljanja varnosti in učinkovitosti teh zdravil, namenjenih hišnim živalim ter eksotičnim živalskim vrstam, pod pogojem, da o njih uradno obvestijo Komisijo.
- (20) Da bi boljše zaščitili zdravje ljudi in živali ter v izogib nepotrebnemu podvajanju naporov med preverjanjem vlog za pridobitev dovoljenja za promet, bi morale države članice sistematično pripraviti poročilo o oceni zdravila za vsako zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, za katerega so izdale dovoljenje za promet ter si na zahtevo poročila medsebojno izmenjati. Poleg tega bi morala država članica biti sposobna opustiti preučevanje vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, ki ga hkrati aktivno proučuje druga država članica z namenom, da prizna odločitev, ki jo bo sprejela ta država članica.
- (21) Da bi olajšali pretok zdravil za uporabo v veterinarski medicini ter da bi preprečili podvajanje kontrole, ki se že izvaja v eni državi članici, se morajo določiti minimalne zahteve za izdelavo ter uvoz zdravil iz tretjih držav ter za izdajo ustreznih dovoljenj za zdravila za uporabo v veterinarski medicini.
- (22) Kakovost zdravil za uporabo v veterinarski medicini, izdelanih v Skupnosti mora biti zajamčena z zahtevo po skladnosti z načeli dobre prakse v proizvodnji zdravil, ne glede na končno destinacijo zdravil.
- (23) Prav tako je treba uvesti ukrepe, da se zagotovi, da so distributerji zdravil za uporabo v veterinarski medicini odobreni v državah članicah ter da se vzdržuje ustrezne evidence.
- (24) Standardi in protokoli za izvajanje preskusov in preskušanj zdravil za uporabo v veterinarski medicini so učinkovito sredstvo za kontrolo le-teh, in posledično tudi za varovanje javnega zdravja ter lahko olajšajo pretok teh zdravil z določitvijo enotnih pravil za preskuse in sestavo dokumentacije, kar omogoča pristojnim organom, da na podlagi enotnih preskusov in upošteva enotne referenčna merila sprejmejo odločitev; s tem je pristojnim organom olajšano tudi preprečevanje razlik pri vrednotenju.
- (25) Zaželeno je točneje predpisati primere, v katerih za pridobitev dovoljenja za promet z zdravili za uporabo v veterinarski medicini, ki je bistveno podobno inovativnemu zdravilu rezultati farmakoloških in toksikoloških preskusov ali kliničnih preskušanj niso potrebni, pri tem pa je treba zagotoviti, da inovativne oblike niso postavljene v slabši položaj. V interesu javnega reda je, da se preskušanja na živalih ne ponavljajo brez izrecnega razloga.

**▼ B**

- (26) Po ustanovitvi notranjega trga se lahko opustijo specifične kontrole, ki zagotavljajo kakovost zdravil za uporabo v veterinarski medicini uvoženih iz tretjih držav samo, če je Skupnost dosegla ustrezne dogovore, ki zagotavljajo, da se potrebne kontrole opravljene v državi izvoznici.
- (27) Da bi zagotovili trajno varnost zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki se že uporabljajo, je treba zagotoviti, da se sistem farmakovigilance v Skupnosti nenehno prilagaja in se upošteva sprotni znanstveni in tehnološki napredek.
- (28) Za varovanje javnega zdravja je treba zbirati in ovrednotiti ustrezne podatke o različnih učinkih zdravil za uporabo v veterinarski medicini pri ljudeh.
- (29) Sistem farmakovigilance mora upoštevati razpoložljive podatke glede izostanka učinkovitosti.
- (30) Poleg tega zbiranje informacij o neželenih škodljivih učinkih zaradi izjemne uporabe, raziskave o veljavnosti karence ter o potencialnih okoljevarstvenih problemih lahko pripomore k izboljšanju rednega nadzora pravilne uporabe zdravil za uporabo v veterinarski medicini.
- (31) Treba je upoštevati spremembe, ki nastajajo kot rezultat notranjega usklajevanja opredelitev pojmov, terminologije in tehnološkega razvoja na področju farmakovigilance.
- (32) Vse večja uporaba elektronskih sredstev izmenjave informacij o neželenih škodljivih učinkih zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki so v prometu znotraj Skupnosti ima za cilj omogočiti enotne točke obveščanja o neželenih škodljivih učinkih, hkrati pa zagotoviti, da so te informacije na voljo vsem državam članicam.
- (33) V interesu Skupnosti je, da se zagotovi dosleden sistem farmakovigilance za zdravila za uporabo v veterinarski medicini z dovoljenjem za promet, pridobljenim po centraliziranem postopku ter za tista zdravila, ki so pridobila dovoljenje za promet po drugih postopkih.
- (34) Imetniki dovoljenja za promet z zdravilom morajo biti proaktivno odgovorni za stalno farmakovigilanco za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki jih dajejo v promet.
- (35) Ukrepi, potrebni za izvajanje te direktive morajo biti sprejeti v skladu z Sklepom Komisije 1999/468/ES z dne 28. junija 1999o določitvi postopkov za uresničevanje Komisiji podeljenih izvedbenih pooblastil <sup>(1)</sup>.
- (36) Za izboljšanje zaščite javnega zdravja je treba jasno navesti, da živila za prehrano ljudi ne smejo izvirati iz živali, ki so bile uporabljene v kliničnih preskušanjih zdravil za uporabo v veterinarski medicini, razen če so najvišje dovoljene količine zaostankov za zaostanke zadevnega zdravila za uporabo v veterinarski medicini določene v skladu z določili Uredbe Sveta (EGS) št. 2377/90 z dne 26. junija 1990 o določitvi postopka Skupnosti za določanje najvišjih dovoljenih količin zaostankov zdravil za uporabo v veterinarski medicini v živilih živalskega izvora <sup>(2)</sup>.
- (37) Komisija mora biti pooblaščen, da sprejeme spremembe, potrebne za uskladitev Priloge I z znanstvenim in tehnološkim napredkom.
- (38) Ta direktiva ne sme posegati v obveznosti držav članic glede rokov za prenos direktiv, določenih v delu B Priloge II –

<sup>(1)</sup> UL L 184, 17.7.1999, str. 23.

<sup>(2)</sup> UL L 224, 18.8.1990, str. 1. Uredba, kakor je bila nazadnje spremenjena z Uredbo Komisije (ES) št. 1274/2001 (UL L 175, 28.6.2001, str. 14).

**▼ B**

SPREJELA NASLEDNJO DIREKTIVO:

NASLOV I  
OPREDELITEV POJMOV

*Člen 1*

V tej direktivi imajo izrazi naslednji pomeni:

**▼ M1**

2. *Zdravilo za uporabo v veterinarski medicini:*

- (a) vsaka snov ali kombinacija snovi, ki so predstavljene z lastnostmi za zdravljenje ali preprečevanje bolezni pri živalih; ali
- (b) vsaka snov ali kombinacija snovi, ki se uporablja za živali ali se daje z namenom, da bi se ponovno vzpostavile, izboljšale ali spremenile fiziološke funkcije pri živalih s pomočjo farmakološkega, imunološkega ali metaboličnega delovanja ali da bi se določila medicinska diagnoza.

**▼ B**

4. *Snov:*

vsaka snov, ne glede na izvor, ki je lahko:

— človeškega izvora, npr.:

človeška kri in pripravki in izdelki iz človeške krvi;

— živalskega izvora, npr.:

mikroorganizmi, cele živali, deli organov, živalski izločki, strupi, izvlečki, krvni izdelki;

— rastlinskega izvora, npr.:

mikroorganizmi, rastline, deli rastlin, rastlinski izločki, izvlečki;

— kemičnega izvora:

elementi, kemične snovi, ki se pojavljajo v določeni obliki v naravi, kemični izdelki, pridobljeni s kemično substitucijo ali sintezo.

5. *Premiks za izdelavo medicinirane krme:*

katera koli vnaprej pripravljena zdravila za uporabo v veterinarski medicini namenjena poznejši izdelavi medicinirane krme.

6. *Medicirana krma:*

vsaka mešanica zdravila ali zdravil za uporabo v veterinarski medicini in krme ali krme, ki je pripravljena za prodajo in namenjena krmljenju živali brez nadaljnje predelave, zaradi kurativnih ali preventivnih lastnosti ali drugih lastnosti zdravil, zajetih pod točko 2.

7. *Imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini:*

izdelki, ki, dani živalim, povzročijo nastanek aktivne ali pasivne imunosti ali so namenjeni diagnosticiranju stanja imunosti.

**▼ M1**

8. *Homeopatsko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini:*

vsako zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, pripravljeno iz snovi, ki se imenujejo homeopatske surovine, v skladu s homeopatskim postopkom izdelave po določilih Evropske farmakopeje ali, če Evropska farmakopeja tega ne določa, po določilih drugih veljavnih farmakopej, ki se trenutno

**▼M1**

uradno uporabljajo v državah članicah. Homeopatsko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini lahko vsebuje tudi več učinkovin.

9. *Karenca:*

obdobje, ki mora preteči od zadnjega dajanja zdravila živalim ob normalni uporabi v skladu z določbami iz te direktive pa do trenutka proizvodnje živil iz takih živali, da bi za zaščito javnega zdravja zagotovili, da ta živila ne vsebujejo zaostankov zdravil nad najvišjimi dovoljenimi količinami zaostankov, določenih v skladu z Uredbo (EGS) št. 2377/90.

10. *Neželen škodljiv učinek:*

škodljiva in nenamerna reakcija na zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, ki se pojavi v odmerkih, ki jih običajno uporabljamo pri živalih bodisi za preprečevanje, diagnozo ali zdravljenje bolezni ali da bi se ponovno vzpostavile, izboljšale ali spremenile fiziološke funkcije.

**▼B**11. *Neželen škodljiv učinek pri človeku:*

reakcija, ki je zdravju škodljiva in nenamerna in ki se pojavlja pri človeku, ki je izpostavljen zdravilu za uporabo v veterinarski medicini.

12. *Resen neželen škodljiv učinek:*

škodljiva reakcija, ki se konča s poginom, ogroža življenje, ima za posledico znatno prizadetost ali nesposobnost, je prirojena anomalija ali napaka pri rojstvu, ali pa ima za posledico trajne ali dolgotrajnejše znake pri zdravljenih živalih.

13. *Nepričakovan neželen škodljiv učinek:*

škodljiva reakcija, katere narava, resnost ali izid ni v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

14. *Periodično posodobljeno varnostno poročilo:*

občasna poročila, ki vsebujejo zapise iz člena 75.

15. *Študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet:*

farmakoepidemiološka študija ali klinično preskušanje, ki se izvede v skladu s pogoji dovoljenja za promet z zdravilom, da bi se odkrila in raziskala morebitna tveganja glede varnosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki že ima dovoljenje za promet.

16. *Izjemna uporaba:*

uporaba zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki ni v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila, vključno z napačno uporabo in resno zlorabo proizvoda.

17. *Promet z zdravili za uporabo v veterinarski medicini na debelo:*

katera koli dejavnost, ki vključuje nakup, prodajo, uvoz, izvoz, ali katero koli komercialno transakcijo zdravil za uporabo v veterinarski medicini, z namenom dobička ali brez, razen:

- dobave izdelovalca zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki jih izdeluje sam
- maloprodajne dobave zdravil za uporabo v veterinarski medicini preko oseb, ki so upravičene za izvajanje tovrstnih dobav v skladu s členom 66.

**▼M1**17a. *Predstavniki imetnika dovoljenja za promet:*

oseba, ki je na splošno znana kot lokalni predstavnik, ki jo je imetnik dovoljenja za promet imenoval, da ga zastopa v zadevni državi članici.

18. *Agencija:*

Evropska agencija za zdravila, ustanovljena z Uredbo (ES) št. 726/2004 <sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> UL L 136, 30.4.2004, str. 1.

**▼ M1**

19. Tveganje v zvezi z uporabo zdravila:

- vsako tveganje, ki se nanaša na kakovost, varnost in učinkovitost zdravila za uporabo v veterinarski medicini, v zvezi z zdravjem ljudi ali živali;
- vsako tveganje, ki ima neželeni vpliv na okolje.

20. *Razmerje med koristmi in tveganjem:*

vrednotenje pozitivnih terapevtskih učinkov zdravila za uporabo v veterinarski medicini glede na zgoraj navedena tveganja.

21. *Veterinarski recept:*

vsak recept za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, ki ga izda strokovnjak, ki je za to usposobljen v skladu z veljavno državno zakonodajo.

22. *Ime zdravila za uporabo v veterinarski medicini:*

ime, ki je lahko bodisi izmišljeno ime, ki ne sme povzročati zamenjave s splošnim imenom, bodisi splošno ali znanstveno ime z blagovno znamko ali pa imenom imetnika dovoljenja za promet.

23. *Splošno ime:*

mednarodno nelastniško ime, ki ga je priporočila Svetovna zdravstvena organizacija, ali, če takega imena ni, običajno splošno ime.

24. *Jakost:*

vsebnost zdravilnih učinkovin, izražena količinsko na enoto odmerka, enoto prostornine ali mase, v skladu s farmacevtsko obliko.

25. *Stična ovojnina:*

vsebnik ali katera koli druga oblika ovojnine, ki je v neposrednem stiku z zdravilom.

26. *Zunanja ovojnina:*

ovojnina, v katero je vložena stična ovojnina.

27. *Označevanje:*

podatki na stični ali zunanji ovojnini.

28. *Navodilo za uporabo:*

Zdravilu priložen listič s podatki za uporabnika.

**▼ B**

## NASLOV II

**OBSEG UPORABE****▼ M1***Člen 2*

1. Ta direktiva se uporablja za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, vključno s predmešanicami za pripravo zdravilne krmne mešanice, ki so namenjene dajanju v promet v državah članicah in so pripravljena industrijsko ali z metodo, ki vključuje industrijski postopek.

2. V primeru dvoma, kadar ob upoštevanju vseh značilnosti izdelka lahko sodi v definicijo „zdravila za uporabo v veterinarski medicini“; in v okviru definicije izdelka iz druge zakonodaje Skupnosti, se uporabljajo določbe iz te direktive.

3. Ne glede na odstavek 1 se ta direktiva uporablja tudi za učinkovine, ki se uporabljajo kot vhodne snovi, kolikor je določeno v členih 50, 50a, 51 in 80, ter za nekatere snovi, ki se lahko uporabljajo kot zdravilo za uporabo v veterinarski medicini z anabolnimi, antiinfektivnimi, antiparazitskimi, protivnetnimi, hormonskimi ali psihotropnimi lastnostmi, kolikor je določeno v členu 68.



**▼ M1***Člen 3*

1. Ta direktiva se ne uporablja za:
- (a) medicirano krmo, opredeljeno z Direktivo Sveta 90/167/EGS z dne 26. marca 1990 o pogojih za pripravo, dajanje v promet in uporabo medicirane krme v Skupnosti <sup>(1)</sup>;
  - (b) inaktivirana imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini, izdelana iz patogenih organizmov in antigenov, pridobljenih iz ene ali več živali s posestva in ki se uporabljajo za zdravljenje te ali teh živali s tega posestva na isti lokaciji;
  - (c) zdravila za uporabo v veterinarski medicini na podlagi radioaktivnih izotopov;
  - (d) katere koli dodatke, vključene v Direktivo Sveta 70/524/EGS z dne 23. novembra 1970 o dodatkih v krmi <sup>(2)</sup>, če so vključeni v živalsko krmo ter nadomestno krmo v skladu s to direktivo, in
  - (e) brez poseganja v člen 95, zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki so predvidena za raziskovanje in razvojna preskušanja.

Vendar se lahko medicirana krma iz pododstavka (a) pripravlja samo iz predmešanic, ki so dovoljene v skladu s to direktivo.

2. Razen določb o posedovanju, predpisovanju, izdaji in dajanju zdravil za uporabo v veterinarski medicini, se ta direktiva ne uporablja za:

- (a) katero koli zdravilo, pripravljeno v lekarni po veterinarskem receptu za posamezno žival ali manjšo skupino živali, ki je na splošno znano kot magistralno zdravilo; in
- (b) katero koli zdravilo, pripravljeno v lekarni po recepturi iz farmakopeje in je neposredno namenjeno končnemu uporabniku, splošno znano kot galensko zdravilo.

**▼ B***Člen 4*

1. Države članice lahko določijo, da se ta direktiva ne uporablja za ne-inaktivirana imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini, izdelana iz patogenih organizmov in antigenov, pridobljenih iz živali s posestva in ki se uporabljajo za zdravljenje teh živali s tega posestva na isti lokaciji.

**▼ M1**

2. Države članice lahko na svojem ozemlju dovolijo izjeme za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki so predvidena izključno za akvarijske ribice, ptice v kletkah, domače golobe, terarijske živali, majhne glodalce, bele dihurje ter kunce, glede določil iz členov 5 do 8, pod pogojem da ta zdravila ne vsebujejo snovi, katerih uporaba zahteva veterinarski nadzor ter da so bili izvedeni vsi možni ukrepi za preprečitev nedovoljene uporabe teh zdravil za druge živali.

**▼ B**

## NASLOV III

**PROMET**

## POGLAVJE 1

**Dovoljenje za promet****▼ M1***Člen 5*

1. Nobeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini se ne sme dati v promet v državi članici, če dovoljenja za promet ni izdal pristojni

<sup>(1)</sup> UL L 136, 30.4.2004, str. 1.

<sup>(2)</sup> UL L 270, 14.12.1970, str. 1. Direktiva, kakor je bila nazadnje spremenjena z Uredbo (ES) št. 1756/2002 (UL L 265, 3.10.2002, str. 1).

**▼M1**

organ te države članice v skladu s to direktivo ali če ni bilo dovoljenje za promet z zdravilom izdano v skladu z Uredbo (ES) št. 726/2004.

Če je v zvezi z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini izdano prvotno dovoljenje v skladu s prvim pododstavkom, se tudi za vse dodatne vrste, jakosti, farmacevtske oblike, poti uporabe, oblike pakiranja, kakor tudi za vse spremembe in razširitve izda dovoljenje v skladu s prvim pododstavkom ali se vključi v prvotno dovoljenje za promet. Za vsa ta dovoljenja za promet se šteje, da so del istega dovoljenja, zlasti za namen vloge iz člena 13(1).

2. Imetnik dovoljenja za promet je odgovoren za trženje zdravila. Določitev predstavnika ne odveže imetnika dovoljenja za promet njegove pravne odgovornosti.

*Člen 6*

1. Zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ne more biti predmet dovoljenja za promet za namen dajanja eni ali več vrstam živali za proizvodnjo hrane, če niso zdravilne učinkovine, ki jih to zdravilo vsebuje, navedene v prilogah I, II ali III k Uredbi (EGS) št. 2377/90.

2. Če sprememba prilog k Uredbi (EGS) št. 2377/90 tako določa, imetnik dovoljenja za promet ali, če je primerno, pristojni organi sprejmejo vse potrebne ukrepe za spremembo ali preklic dovoljenja za promet v 60 dneh od datuma objave spremembe prilog k tej uredbi v *Uradnem listu Evropskih unije*.

3. Z odstopanjem od odstavka 1 se lahko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebuje zdravilne učinkovine, ki niso navedene v prilogah I, II ali III k Uredbi (EGS) št. 2377/90, dovoli za posebne prijavljene živali iz družine kopitarjev v skladu z Odločbo Komisije 93/623/EGS z dne 20. oktobra 1993 o identifikacijskem dokumentu (potnem listu), ki spremlja registrirane kopitarje <sup>(1)</sup> in Odločbo Komisije 2000/68/ES z dne 22. decembra 1999 o spremembi Odločbe 93/623/EGS in o vzpostavitvi identifikacije plemenskih kopitarjev za vzrejo in proizvodnjo <sup>(2)</sup>, ki niso predvidene za zakol za prehrano ljudi. Ta zdravila za uporabo v veterinarski medicini ne smejo vsebovati zdravilnih učinkovin iz Priloge IV k Uredbi (EGS) št. 2377/90 in ne smejo biti predvidena za uporabo pri zdravljenju bolezenskih stanj, kot je podrobno opisano v odobrenem povzetku glavnih značilnosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini z dovoljenjem za promet za živali iz družine kopitarjev.

**▼B***Člen 7*

V primeru, da zdravstvene razmere tako zahtevajo, lahko država članica dovoli promet ali dajanje živalim zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, ki je pridobilo dovoljenje za promet v drugi državi članici v skladu s to direktivo.

**▼M1***Člen 8*

V primeru resnih epizootij lahko države članice začasno dovolijo uporabo imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki nimajo dovoljenja za promet, če ni na voljo ustreznega zdravila, pri čemer morajo Komisijo predhodno obvestiti o podrobnih pogojih uporabe.

Komisija lahko uporabi možnost iz prvega odstavka, če je za to možnost sprejeta določba v okviru predpisov Skupnosti, ki zadeva resne epizootije.

Če žival uvažajo iz ali izvažajo v tretjo državo in zato zanjo veljajo posebni obvezujoči zdravstveni predpisi, lahko država članica za

<sup>(1)</sup> UL L 136, 30.4.2004, str. 1.

<sup>(2)</sup> UL L 270, 14.12.1970, str. 1. Direktiva, kakor je bila nazadnje spremenjena z Uredbo (ES) št. 1756/2002 (UL L 265, 3.10.2002, str. 1).

**▼ M1**

zadevno žival dovoli uporabo imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki nima dovoljenja za promet v zadevni državi članici, temveč je dovoljeno po zakonodaji tretje države. Država članica sprejme vse ustrezne ukrepe v zvezi s spremljanjem uvoza in uporabo takega imunološkega zdravila.

**▼ B***Člen 9*

Živalim se ne sme dajati nikakršnih zdravil za uporabo v veterinarski medicini brez izdanega dovoljenja za promet z zdravilom, razen v primeru preskušanj zdravil za uporabo v veterinarski medicini iz člena 21(3)(j), ki so jih sprejeli pristojni organi po prijavi ali odobritvi, v skladu z veljavnimi nacionalnimi predpisi.

**▼ M1***Člen 10*

1. Države članice sprejmejo vse potrebne ukrepe, da v primeru, če ni nobenega zdravila za uporabo v veterinarski medicini z dovoljenjem za promet v državi članici za bolezenska stanja tistih vrst živali, ki niso predvidene za proizvodnjo hrane, zagotovijo, da lahko veterinar(-ka), neposredno osebno odgovoren(-na) za žival, in zlasti, da bi preprečil(-la) nesprejemljivo tpljenje živali, zdravi to žival z:

- (a) zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, ki je pridobilo dovoljenje za promet v zadevni državi članici v skladu s to direktivo ali Uredbo (ES) št. 726/2004 in je namenjeno za uporabo pri drugih živalskih vrstah ali za drugo stanje pri isti vrsti, ali
- (b) če ni nobenega zdravila iz točke (a), bodisi:
  - (i) z zdravilom, ki ima v zadevni državi članici dovoljenje za promet za uporabo pri ljudeh v skladu z Direktivo 2001/83/ES Evropskega Parlamenta ter Sveta ali Uredbo (ES) št. 726/2004, ali
  - (ii) v skladu s posebnimi nacionalnimi ukrepi, z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, ki ima dovoljenje za promet v drugi državi članici v skladu s to direktivo za iste vrste ali druge vrste za zadevna stanja ali za drugo bolezensko stanje, ali
- (c) če ni nobenega zdravila iz točke (b) in v zakonskih okvirih zadevne države članice, z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, ki ga v skladu s pogoji veterinarskega recepta „ex tempore“; pripravijo osebe, ki so za tako dejavnost pooblašene v skladu z nacionalno zakonodajo.

Veterinar lahko zdravilo da osebno ali dovoli drugi osebi, da to stori v okviru njegove odgovornosti.

2. Z odstopanjem od člena 11 se lahko določbe tega člena uporabljajo tudi za veterinarjevo zdravljenje živali iz družine kopitarjev pod pogojem, da je le-ta prijavljena v skladu z Odločbo Komisije 93/623/EGS in 2000/68/ES in ni predvidena za zakol za prehrano ljudi.

**▼ M5**

3. Z odstopanjem od člena 11 Komisija sestavi seznam snovi, ki so bistvenega pomena za zdravljenje kopitarjev in za katere je karenc najmanj šest mesecev v skladu z nadzornimi mehanizmi iz odločb Komisije 93/623/EGS in 2000/68/ES.

Ta ukrep, namenjen spreminjanju nebistvenih določb te direktive z njenim dopolnjevanjem, se sprejme v skladu z regulativnim postopkom s pregledom iz člena 89(2a).

▼ **M1**

## Člen 11

1. Države članice sprejmejo vse potrebne ukrepe, da v primeru, če ni nobenega zdravila za uporabo v veterinarski medicini z dovoljenjem za promet v državi članici v zvezi z bolezenskimi stanji tistih vrst živali, ki niso predvidena za proizvodnjo hrane, zagotovijo, da lahko veterinar, neposredno osebno odgovoren za živali, in zlasti, da bi preprečil nesprejemljivo trpljenje živali, zdravi te živali na posesti z:

- (a) zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, ki je pridobilo dovoljenje za promet v zadevni državi članici v skladu s to direktivo ali Uredbo (ES) št. 726/2004 in je namenjeno za uporabo pri drugih živalskih vrstah ali za drugo stanje pri isti vrsti, ali
- (b) če ni nobenega zdravila iz točke (a), bodisi:
  - (i) z zdravilom, ki ima v zadevni državi članici dovoljenje za promet za uporabo pri ljudeh v skladu z Direktivo 2001/83/ES ali z Uredbo (ES) št. 726/2004, ali
  - (ii) z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini z dovoljenjem za promet v drugi državi članici v skladu s to direktivo za isto vrsto ali drugo vrsto živali, ki ni predvidena za proizvodnjo hrane, za zadevna stanja ali za drugo bolezensko stanje, ali
- (c) če ni nobenega zdravila iz točke (b) in v zakonskih okvirih zadevne države članice, z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, ki ga, v skladu s pogoji veterinarskega recepta „ex tempore“; pripravijo osebe, ki so za tako dejavnost pooblaščen v skladu z nacionalno zakonodajo.

Veterinar lahko zdravilo da osebno ali dovoli drugi osebi, da to stori v okviru njegove odgovornosti.

2. Odstavek 1 se uporablja pod pogojem, da so zdravilne učinkovine, ki jih vsebuje zdravilo, na seznamu v Prilogi I, II ali III k Uredbi (EGS) št. 2377/90 in da veterinar navede ustrezno karenco.

Če uporabljeno zdravilo nima karence za zadevno vrsto, določena karenci ne sme biti krajša kot:

- 7 dni za jajca,
- 7 dni za mleko,
- 28 dni za perutninsko meso in sesalce, vključno z maščobo in klavnične izdelke,
- 500 dnevni stopinj za ribje meso.

▼ **M5**

Vendar Komisija lahko spremeni te karence. Ti ukrepi, namenjeni spreminjanju nebitvenih določb te direktive, se sprejmejo v skladu z regulativnim postopkom s pregledom iz člena 89(2a).

▼ **M1**

3. Glede homeopatskih zdravil za uporabo v veterinarski medicini, katerih učinkovine so navedene v Prilogi II k Uredbi (EGS) št. 2377/90, karence iz drugega pododstavka odstavka 2 ni.

4. V primeru, da veterinar uporabi določila odstavkov 1 in 2 tega člena, mora hraniti ustrezne evidence o datumu pregleda živali, o lastniku, o številu zdravljenih živali, o diagnozi, o predpisanih zdravilih, o odmerkih danih zdravil, o trajanju zdravljenja in o priporočeni karenci ter mora zagotoviti, da so najmanj pet let na voljo pristojnim organom za inšpekcijske preglede.

5. Brez poseganja v druge določbe iz te direktive države članice sprejmejo vse potrebne ukrepe v zvezi z uvozom, distribucijo, izdajo in informacijami o zdravilih, katerih uporabo dovolijo za živali za proizvodnjo hrane v skladu z odstavkom 1(b)(ii).

▼ M1

## Člen 12

1. Za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, razen po postopku, ki ga določa Uredba (EGS) št. 726/2004, je treba vložiti vlogo pri pristojnem organu zadevne države članice.

V primeru zdravil za uporabo v veterinarski medicini, predvidenih za eno ali več vrst živali za proizvodnjo hrane, katerih zdravilne učinkovine za zadevne vrste še niso vključene v prilogah I, II ali III k Uredbi (EGS) št. 2377/90, ni mogoče oddati vloge za dovoljenje za promet, dokler ni oddana veljavna vloga za določitev najvišjih mejnih vrednosti zaostankov v skladu z navedeno uredbo. Med oddajo veljavne vloge za določitev najvišjih mejnih vrednosti zaostankov in oddajo vloge za pridobitev dovoljenja za promet mora poteči vsaj šest mesecev.

Vendar se v primeru zdravil za uporabo v veterinarski medicini iz člena 6(3) lahko odda vloga za dovoljenje za promet brez veljavne vloge v skladu z Uredbo (EGS) št. 2377/90. Predložiti je treba znanstveno dokumentacijo, potrebno za dokazovanje kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini, kakor je določeno v odstavku 3.

2. Dovoljenje za promet se lahko izda samo predlagatelju s sedežem v Skupnosti.

3. Vloga za dovoljenje za promet mora vsebovati vse administrativne podatke in znanstveno dokumentacijo, potrebno za dokazovanje kakovosti, varnosti in učinkovitosti zadevnega zdravila za uporabo v veterinarski medicini. Dokumentacijo je treba predložiti v skladu s Prilogo I in vsebuje zlasti naslednje informacije:

- (a) ime ali poslovni naziv ter stalni naslov ali prijavljeno mesto poslovanja osebe, odgovorne za dajanje zdravila v promet, in če ne gre za isto osebo, izdelovalca ali izdelovalcev, ki so vključeni, ter mesto izdelave;
- (b) ime zdravila za uporabo v veterinarski medicini;
- (c) podrobne podatke o kakovostni in količinski sestavi zdravila za uporabo v veterinarski medicini, vključno z mednarodnim nelastniškim imenom, ki ga priporoča Svetovna zdravstvena organizacija, kjer tako ime obstaja, ali z njegovim kemijskim imenom;
- (d) opis postopka izdelave;
- (e) terapevtske indikacije, kontraindikacije ali neželene škodljive učinke;
- (f) odmerjanje za različne živalske vrste, ki jim je zdravilo za uporabo v veterinarski medicini namenjeno, farmacevtsko obliko, način dajanja zdravila ter predlagani rok uporabnosti;
- (g) razloge za previdnostne ter varnostne ukrepe, ki jih je treba izvajati pri shranjevanju zdravila za uporabo v veterinarski medicini, dajanju živalim in odstranjevanju odpadkov skupaj z navedbo kakršnih koli možnih tveganj, ki jih zdravilo lahko predstavlja za okolje ter za zdravje ljudi, živali in za rastline;
- (h) navedbo karence v primeru zdravil, namenjenih živalim za proizvodnjo hrane;
- (i) opis kontrolnih preskusnih metod, ki jih uporablja izdelovalec;
- (j) rezultate:
  - farmacevtskih (fizikalno-kemijskih, bioloških ali mikrobioloških) preskusov,
  - preskusov varnosti in zaostankov,
  - predkliničnih in kliničnih preskušanj,

▼ M1

- preskusov za oceno potencialnih tveganj, ki jih zdravilo za uporabo v veterinarski medicini predstavlja za okolje. Vpliv na okolje je treba preučiti in od primera do primera upoštevati osnovne določbe, katerih namen je omejiti ta vpliv;
- (k) podroben opis sistema farmakovigilance in, če je to primerno, sistema za obvladovanje tveganja, ki ga bo predlagatelj vzpostavil;
- (l) povzetek značilnosti zdravila v skladu s členom 14, osnutek stične in zunanje ovojnine v naravni velikosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini ter navodila za uporabo v skladu s členi 58 do 61;
- (m) dokument, ki dokazuje, da ima izdelovalec v svoji državi dovoljenje za izdelavo zdravil za uporabo v veterinarski medicini;
- (n) kopije vseh dovoljenj za promet, pridobljenih v drugi državi članici ali v tretji državi za ustrezno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, skupaj s seznamom tistih držav članic, v katerih je bila vloga za pridobitev dovoljenja za promet vložena v skladu s to direktivo in je v obravnavi. Kopije povzetka glavnih značilnosti zdravila, ki ga predlaga predlagatelj v skladu s členom 14 ali ga je dovolil pristojni organ države članice v skladu s členom 25, ter kopije predloga navodil za uporabo, podatki o morebitni odločitvi o zavrnitvi izdaje dovoljenja za promet bodisi znotraj Skupnosti ali v tretji državi ter razloge za tako odločitev. Vse te podatke je treba redno posodablјati;
- (o) dokazilo, da ima predlagatelj na voljo storitve usposobljene osebe, odgovorne za farmakovigilanco, in da ima potrebna sredstva za obveščanje o katerem koli domnevnem neželenem učinku bodisi v Skupnosti ali v tretji državi;
- (p) v primeru zdravil za uporabo v veterinarski medicini, predvidenih za eno ali več vrst živali za proizvodnjo hrane, vsebujočih eno ali več zdravilnih učinkovin, ki za zadevne vrste še niso vključene v prilogah I, II ali III k Uredbi (EGS) št. 2377/90, dokument, ki potrjuje, da je Agenciji oddana veljavna vloga za določitev najvišjih mejnih vrednosti zaostankov v skladu z zgoraj navedeno uredbo.

Dokumentom in podrobnim podatkom v zvezi z rezultati preskusov iz točke (j) prvega pododstavka je treba priložiti podrobne in kritične povzetke, sestavljene v skladu z določbami iz člena 15.

### Člen 13

1. Z odstopanjem od točke (j) prvega pododstavka člena 12(3) ter brez poseganja v zakonodajo, ki se nanaša na varovanje industrijske in komercialne lastnine, predlagatelju ni treba predložiti rezultatov preskusov varnosti in zaostankov ali predkliničnih in kliničnih preskušanj, če lahko dokaže, da je zdravilo za uporabo v veterinarski medicini generično zdravilo referenčnemu zdravilu, ki ima ali je imelo dovoljenje za promet v skladu s členom 5 z veljavnostjo najmanj osem let v državi članici ali Skupnosti.

Generično zdravilo za uporabo v veterinarski medicini z dovoljenjem za promet v skladu s to določbo se ne sme dati v promet, dokler ne preteče deset let od začetnega dovoljenja za promet referenčnega zdravila.

Prvi pododstavek se uporablja tudi, kadar referenčno zdravilo nima dovoljenja za promet v državi članici, v kateri je predložena vloga za generično zdravilo. V tem primeru predlagatelj v vlogi navede državo članico, v kateri je ali je bilo izdano dovoljenje za promet za referenčno zdravilo. Na zahtevo pristojnega organa države članice, v kateri je vloga predložena, pristojni organ druge države članice v enem mesecu pošlje potrdilo, da je ali da je bilo za referenčno zdravilo izdano dovoljenje za promet skupaj s celotno sestavo referenčnega zdravila, in drugo zadevno dokumentacijo, če je potrebno.

▼ **M5**

Vendar se desetletno obdobje iz drugega pododstavka podaljša na 13 let v primeru zdravil za uporabo v veterinarski medicini za ribe ali čebele ali druge vrste, ki jih določi Komisija.

Ta ukrep, namenjen spreminjanju nebitvenih določb te direktive z njenim dopolnjevanjem, se sprejme v skladu z regulativnim postopkom s pregledom iz člena 89(2a).

▼ **M1**

2. Za namene tega člena:

- (a) „referenčno zdravilo“; pomeni zdravilo, ki je pridobilo dovoljenje v smislu člena 5 v skladu z določbami iz člena 12;
- (b) „generično zdravilo“; pomeni zdravilo, ki ima enako kakovostno in količinsko sestavo zdravilnih učinkovin ter enako farmacevtsko obliko kot referenčno zdravilo in katerega bioekvivalenca z referenčnim zdravilom je dokazana z ustreznimi študijami biološke uporabnosti. Različne soli, estri, etri, izomeri, mešanice izomerov, kompleksi ali derivati zdravilnih učinkovin štejejo za enake zdravilne učinkovine, če nimajo bistveno različnih lastnosti glede varnosti in/ali učinkovitosti. V teh primerih mora predlagatelj predložiti dodatne informacije, da bi dokazal varnost in/ali učinkovitost različnih soli, estrov ali derivatov odobrene učinkovine. Različne peroralne farmacevtske oblike s takojšnjim sproščanjem štejejo kot ena in ista farmacevtska oblika. Študij biološke uporabnosti ni treba zahtevati od predlagatelja, če lahko dokaže, da generično zdravilo izpolnjuje zadevna merila, ki so opredeljena v ustreznih podrobnih smernicah.

3. Če zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ne sodi v definicijo generičnega zdravila iz odstavka 2(b) ali kadar bioekvivalence ni mogoče dokazati s študijami biološke uporabnosti ali v primeru sprememb zdravilne učinkovine ali učinkovin, terapevtskih indikacij, jakosti, farmacevtske oblike ali načina dajanja glede na referenčno zdravilo, je treba predložiti rezultate ustreznih preskusov varnosti in zaostankov ter predkliničnih preskusov ali kliničnih preskušanj.

4. Če biološko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, ki je podobno referenčnemu biološkemu zdravilu za uporabo v veterinarski medicini, ne izpolnjuje pogojev iz definicije generičnega zdravila, zlasti zaradi razlik v zvezi s surovinami ali postopkom izdelave tega in referenčnega biološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini, je treba predložiti rezultate ustreznih predkliničnih preskusov ali kliničnih preskušanj v zvezi s temi pogoji. Vrsta in količina dodatnih podatkov, ki jih je treba predložiti, mora biti v skladu z zadevnimi merili iz Priloge I in s tem povezanimi podrobnimi smernicami. Rezultatov drugih preskusov in preskušanj iz dokumentacije o referenčnem zdravilu ni treba predložiti.

5. V primeru zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki so predvidena za eno ali več vrst živali za proizvodnjo hrane in ki vsebujejo nove učinkovine, ki v Skupnosti niso bile dovoljene do 30. aprila 2004, se desetletno obdobje iz drugega pododstavka podaljša za eno leto za vsako razširitev dovoljenja za promet na drugo vrsto živali za proizvodnjo hrane, če se dovoljenje za to pridobi v petih letih po izdaji začetnega dovoljenja za promet.

Vendar skupno obdobje ni daljše kot 13 let za dovoljenje za promet za štiri ali več vrst živali za proizvodnjo hrane.

Podaljšanje desetletnega obdobja na 11, 12 ali 13 let za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, predvideno za živali za proizvodnjo hrane, se odobri samo, če je imetnik dovoljenja za promet tudi prvotno predložil vlogo za določitev najvišjih mejnih vrednosti zaostankov za vrste, ki jih zajema dovoljenje za promet.

6. Izvajanje potrebnih študij, preskusov in preskušanj zaradi uporabe odstavkov 1 do 5 ter posledične praktične zahteve niso v nasprotju s pravicami v zvezi s patenti ali potrdili za zdravila o dodatni zaščiti.

▼ **M1***Člen 13a*

1. Z odstopanjem od točke (j) prvega pododstavka člena 12(3) ter brez poseganja v zakonodajo, ki se nanaša na varovanje industrijske in komercialne lastnine, predlagatelju ni treba predložiti rezultatov preskusov varnosti in zaostankov ali predkliničnih in kliničnih preskušanj, če lahko dokaže, da so učinkovine zdravila za uporabo v veterinarski medicini dobro uveljavljene v veterinarski uporabi v Skupnosti vsaj 10 let s priznano učinkovitostjo in sprejemljivo stopnjo varnosti v smislu pogojev iz Priloge I. V tem primeru predlagatelj predloži ustrezno znanstveno literaturo.

2. Poročilo o oceni, ki ga objavi Agencija po obravnavi vloge za določitev najvišjih mejnih vrednosti zaostankov v skladu z Uredbo (EGS) št. 2377/90, se lahko na primeren način uporabi kot literatura, zlasti v zvezi s preskusi varnosti.

3. Če predlagatelj uporabi znanstveno literaturo za pridobitev dovoljenja za promet za vrsto živali za proizvodnjo hrane in v zvezi z istim zdravilom ter zaradi pridobitve dovoljenja za drugo vrsto živali za proizvodnjo hrane predloži nove študije zaostankov v skladu z Uredbo (EGS) št. 2377/90 skupaj z nadaljnjimi kliničnimi preskušnji, potem tretji osebi ni mogoče dovoliti uporabe teh študij ali preskusov v skladu s členom 13 v obdobju treh let od izdaje dovoljenja za promet, za katerega so bili izvedeni.

*Člen 13b*

V primeru zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo zdravilne učinkovine, uporabljene v sestavi zdravila z dovoljenjem za promet za uporabo v veterinarski medicini, vendar doslej še niso bile uporabljene v kombinaciji za terapevtske namene, je treba predložiti rezultate preskusov varnosti in zaostankov, če je potrebno, ter novih predkliničnih ali kliničnih preskušanj za to kombinacijo v skladu s točko (j) prvega pododstavka člena 12(3), vendar ni treba predložiti znanstvenih referenc za vsako posamezno učinkovino.

*Člen 13c*

Po izdaji dovoljenja za promet lahko imetnik dovoljenja za promet dovoli uporabo farmacevtske dokumentacije in dokumentacije o testih varnosti in zaostankov ter o predkliničnih in kliničnih preskušanjih, ki so sestavni del dokumentacije o zdravilu za uporabo v veterinarski medicini, za obravnavo kasnejše vloge za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, ki ima enako količinsko in kakovostno sestavo zdravilnih učinkovin in enako farmacevtsko obliko.

*Člen 13d*

Z odstopanjem od točke (j) prvega pododstavka člena 12(3) in v izjemnih okoliščinah v zvezi z imunološkimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini, predlagatelju ni treba predložiti rezultatov nekaterih preskušanj ciljne vrste na terenu, če se ta preskušanja ne morejo izvesti zaradi utemeljenih razlogov, zlasti zaradi drugih predpisov Skupnosti.

*Člen 14*

Povzetek glavnih značilnosti zdravila mora v spodaj navedenem zaporedju vsebovati naslednje podatke:

1. ime zdravila za uporabo v veterinarski medicini z navedbo jakosti in farmacevtske oblike;
2. kakovostna in količinska sestava zdravilnih učinkovin in pomožnih snovi, poznavanje katerih je bistvenega pomena za dajanje zdravila. Uporabi se običajno splošno ime ali kemijski opis;



▼ M1

3. farmacevtska oblika;
4. klinični podatki:
  - 4.1 ciljne živalske vrste;
  - 4.2 indikacije za uporabo z navedbo ciljnih živalskih vrst;
  - 4.3 kontraindikacije;
  - 4.4 posebna opozorila za vsako ciljno živalsko vrsto;
  - 4.5 posebna opozorila pri uporabi, vključno s posebnimi previdnostnimi ukrepi, ki naj jih izvaja oseba, ki zdravilo daje živalim;
  - 4.6 neželeni učinki (pogostost in resnost);
  - 4.7 uporaba v obdobju brejosti, laktacije ali valjenja jajc;
  - 4.8 medsebojno delovanje z drugimi zdravili ter druge oblike interakcij;
  - 4.9 odmerjanje in način uporabe;
  - 4.10 preveliko odmerjanje (simptomi, nujni ukrepi, antidoti), če je potrebno;
  - 4.11 karenci za različna živila, vključno s tistimi, za katere ni karence.
5. farmakološke lastnosti:
  - 5.1 farmakodinamične lastnosti;
  - 5.2 farmakokinetični podatki.
6. farmacevtski podatki:
  - 6.1 seznam pomožnih snovi;
  - 6.2 glavne inkompatibilnosti;
  - 6.3 rok uporabnosti zdravila, če je potrebno tudi rok uporabe po rekonstituciji zdravila ali po prvem odprtju stične ovojnine;
  - 6.4 posebna navodila za shranjevanje;
  - 6.5 vrsta in sestava stične ovojnine;
  - 6.6 posebni previdnostni ukrepi pri odlaganju neporabljenih zdravil za uporabo v veterinarski medicini ali odpadnih snovi, ki nastanejo pri njihovi uporabi, če je to primerno.
7. imetnik dovoljenja za promet;
8. številka oziroma številke dovoljenja za promet;
9. datum izdaje prvega dovoljenja ali datum podaljšanja dovoljenja;
10. datum revizije besedila.

Za dovoljenje v skladu s členom 13 ni treba vključiti tistih delov povzetka značilnosti referenčnega zdravila, ki se nanašajo na indikacije ali farmacevtske oblike, ki jih še vedno zajema patentno pravo v času trženja generičnega zdravila.

#### *Člen 15*

1. Predlagatelji morajo zagotoviti, da podrobne in kritične povzetke iz drugega pododstavka člena 12(3) sestavi in podpiše oseba s potrebnimi tehničnimi ali poklicnimi kvalifikacijami, ki se navedejo v kratkem življenjepisu, preden se predložijo pristojnim organom.
2. Osebe s potrebnimi tehničnimi ali poklicnimi kvalifikacijami iz odstavka 1 utemeljijo vsako uporabo znanstvene literature iz člena 13a(1) v skladu s pogoji iz Priloge I.

▼ M1

3. Kratki življenjepisi oseb iz odstavka 1 se priložijo podrobnim kritičnim povzetkom.

▼ B

## POGLAVJE 2

**Posebna določila, ki se nanašajo na homeopatska zdravila za uporabo v veterinarski medicini**▼ M1*Člen 16*

1. Države članice morajo zagotoviti, da so homeopatska zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki se izdelujejo in dajejo v promet znotraj Skupnosti, registrirana ali imajo dovoljenje za promet v skladu s členi 17, 18 in 19, razen če so ta zdravila za uporabo v veterinarski medicini zajeta v registraciji ali dovoljenju, izdanim v skladu z državno zakonodajo pred 31. decembrom 1993. Za homeopatska zdravila, registrirana v skladu s členom 17, se uporablja člen 32 in člen 33(1) do (3).

2. Države članice predpišejo poenostavljeni postopek za registracijo homeopatskih zdravil za uporabo v veterinarski medicini iz člena 17.

3. Z odstopanjem od člena 10 se lahko homeopatska zdravila za uporabo v veterinarski medicini dajejo živalim, ki niso predvidene za proizvodnjo hrane, v okviru odgovornosti veterinarja.

4. Z odstopanjem od člena 11(1) in (2) države članice dovolijo uporabo homeopatskih zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki so predvidena za živali za proizvodnjo hrane in katerih učinkovine so v Prilogi II k Uredbi (EGS) št. 2377/90, v okviru odgovornosti veterinarja. Države članice sprejmejo vse ustrezne ukrepe za nadzor uporabe homeopatskih zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki so registrirana ali dovoljena v drugi državi članici v skladu s to direktivo za uporabo za isto vrsto živali.

▼ B*Člen 17*▼ M1

1. Brez odstopanja od določb iz Uredbe (EGS) št. 2377/90 o določitvi najvišjih mejnih vrednosti zaostankov farmakološko aktivnih snovi, predvidenih za živali za proizvodnjo hrane, se lahko po posebnem, poenostavljenem postopku registrirajo samo homeopatska zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki izpolnjujejo vse naslednje pogoje:

- (a) zdravila se dajejo na način, ki je opisan v Evropski farmakopeji ali, če tega ni, v farmakopejah, ki se trenutno uradno uporabljajo v državah članicah;
- (b) na ovojnicah zdravila za uporabo v veterinarski medicini ni navedenih nobenih terapevtskih indikacij ali drugih informacij v zvezi s tem;
- (c) stopnja razredčitve je zadostna, da jamči za varnost zdravila. Zdravilo zlasti ne sme vsebovati več kot en del na 10 000 matične tinkture.

▼ M5

Če je utemeljeno v smislu novih znanstvenih dokazov, lahko Komisija prilagodi točki (b) in (c) prvega pododstavka. Ti ukrepi, namenjeni spreminjanju nebitvenih določb te direktive, se sprejmejo v skladu z regulativnim postopkom s pregledom iz člena 89(2a).

▼ M1

Ob registraciji države članice določijo razvrstitev glede izdaje zdravila.

▼ B

2. Merila ter pravila za postopek, opisan v Poglavju 3, z izjemo člena 25, se smiselno nanašajo na poseben, poenostavljen postopek registra-

**▼B**

cije homeopatskih zdravil za uporabo v veterinarski medicini iz odstavka 1, razen glede dokazila o terapevtskem učinku.

**▼M1****▼B***Člen 18*

Poseben, poenostavljen postopek za registracijo se lahko nanaša na celo serijo zdravil, ki izhajajo iz iste homeopatske surovine ali surovin. K vlogi je treba priložiti naslednje dokumente, ki dokazujejo zlasti farmacevtsko kakovost in homogenost serij zadevnega zdravila:

- znanstveno ime ali drugo ime iz farmakopeje za homeopatsko surovino ali surovine, skupaj z navedbo različnih načinov dajanja zdravila, farmacevtskih oblik ter stopenj razredčenja, ki naj se registrira,
- dokumentacijo z opisom kako se homeopatska surovina ali surovine pridobiva in kontrolira, ter obrazložitev homeopatske narave na osnovi ustrezne bibliografije; v primeru homeopatskega zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebuje biološke snovi, je potreben opis ukrepov za zagotovitev odsotnosti povzročiteljev bolezni,

**▼M1**

- dokumentacija o izdelavi in kontroli za vsako farmacevtsko obliko ter opis metode redčenja in potenciranja,

**▼B**

- dovoljenje za izdelavo zadevnih zdravil,
- kopije registracije ali pridobljenih dovoljenj za ista zdravila v drugih državah članicah,

**▼M1**

- enega ali več osnutkov zunanje in stične ovojnine zdravila v naravni velikosti, ki naj se registrira,

**▼B**

- podatke o stabilnosti zdravila,

**▼M1**

- predlagane karence skupaj z vsemi potrebnimi utemeljitvami.

*Člen 19*

1. Homeopatska zdravila za uporabo v veterinarski medicini, razen tistih iz člena 17(1), pridobijo dovoljenje za promet v skladu s členi 12, 13a, 13b, 13c, 13d in 14.

2. Država članica lahko uvede ali zadrži na svojem ozemlju posebna pravila za preskuse varnosti ter predklinična in klinična preskušanja homeopatskih zdravil za uporabo v veterinarski medicini, namenjena hišnim živalim in eksotičnim vrstam živali, ki niso namenjene za proizvodnjo hrane, razen tistih iz člena 17(1), v skladu z načeli in značilnostmi homeopatije, ki se izvaja v tej državi članici. V tem primeru zadevna država članica uradno obvesti Komisijo o teh posebnih veljavnih pravilih.

**▼B***Člen 20*

To poglavje se ne uporablja za imunološka homeopatska zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

Določila naslovov VI in VII se morajo upoštevati pri homeopatskih zdravilih za uporabo v veterinarski medicini.

**▼B**

## POGLAVJE 3

**Postopek za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom****▼M1***Člen 21*

1. Države članice sprejmejo vse ustrezne ukrepe, da zagotovijo, da bo postopek za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini končan v 210 dneh od predložitve popolne vloge.

Vloge za dovoljenje za promet z istim zdravilom za uporabo v veterinarski medicini v dveh ali več državah članicah se predložijo v skladu s členi 31 do 43.

2. Če država članica ugotovi, da je vloga za pridobitev dovoljenja za promet z zadevnim zdravilom za uporabo v veterinarski medicini že v obravnavi v drugi državi članici, se lahko zadevna država članica odloči opustiti ocenjevanje vloge in obvesti predlagatelja, da se uporabljajo členi 31 do 43.

*Člen 22*

Če je država članica obveščena v skladu s točko (n) člena 12(3) o tem, da je druga država članica izdala dovoljenje za promet z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, ki je predmet vloge za pridobitev dovoljenja za promet v zadevni državi članici, zavrne vlogo, če ni predložena v skladu s členi 31 do 43.

*Člen 23*

V preučevanju vloge, predložene v skladu s členi 12 in 13d, pristojni organi držav članic:

1. preverijo, ali je predložena dokumentacija, ki podpira vlogo, v skladu s členoma 12 do 13d in ugotovijo, ali so izpolnjeni pogoji za izdajo dovoljenja za promet z zdravilom;
2. lahko predložijo zdravilo, njegove vhodne materiale in če je potrebno, vmesne spojine ali druge sestavine v preskušanje uradnemu državnemu laboratoriju za kontrolo zdravil ali laboratoriju, ki je bil za ta namen pooblaščen s strani države članice, da bi zagotovili, da so metode preskušanja, ki jih je uporabil izdelovalec in ki so opisane v predloženi dokumentaciji, v skladu s točko (i) prvega pododstavka člena 12(3), ustrezne;
3. lahko na podoben način preverijo, zlasti ob posvetovanjih z državnim laboratorijem ali referenčnim laboratorijem Skupnosti, ali je uporabljena analizna metoda za odkrivanje zaostankov, ki jo je predstavil predlagatelj za namen druge alineje člena 12(3)(j), ustrezna;
4. lahko, če je to primerno, zahtevajo od predlagatelja, da predloži dodatne informacije v zvezi s postavkami iz členov 12, 13a, 13b, 13c in 13d. Če se pristojni organi odločijo za ta potek postopka, roki iz člena 21 začasno prenehajo teči, dokler se ne predložijo dodatni podatki. Na podoben način začasno prenehajo teči časovni roki za vsako obdobje, ki ga ima predlagatelj na voljo za predložitev ustnih ali pisnih pojasnil.

**▼B***Člen 24*

Države članice morajo uvesti vse potrebne ukrepe da:

- (a) pristojni organi zagotovijo, da izdelovalci in uvozniki zdravil za uporabo v veterinarski medicini iz tretjih držav lahko izdelujejo zdravila v skladu s podrobnimi podatki, predloženimi v skladu s

**▼B**

členom 12(3)(d), in/ali da lahko izvedejo kontrolne preskuse v skladu z metodami, opisanimi v vloženi dokumentaciji po členu 12(3)(i);

- (b) pristojni organi lahko dovolijo izdelovalcem in uvoznikom zdravil za uporabo v veterinarski medicini iz tretjih držav, kjer okoliščine to opravičujejo, da določeno stopnjo izdelave in/ali določene kontrolne preskuse iz (a), izvajajo tretje osebe; v takih primerih morajo pristojni organi opraviti preverjanje v zadevnih ustanovah.

**▼M1***Člen 25*

1. Ob izdaji dovoljenja za promet z zdravilom, pristojni organ zadevne države članice obvesti imetnika o povzetku glavnih značilnosti zdravila, ki ga je odobril.

2. Pristojni organi sprejmejo vse potrebne ukrepe za zagotovitev, da so vse informacije o zdravilu za uporabo v veterinarski medicini ter zlasti označevanje in navodilo za uporabo v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila, ki je potrjeno ob izdaji dovoljenja za promet ali kasneje.

3. Pristojni organ takoj javno objavi dovoljenje za promet skupaj s povzetkom glavnih značilnosti za vsako zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, ki ga je odobril.

4. Pristojni organ izdela poročilo o oceni zdravila ter komentarje o dokumentaciji glede rezultatov farmacevtskih preskusov in preskusov varnosti in zaostankov ter predkliničnih in kliničnih preskušanj za zadevno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini. Poročilo o oceni zdravila je treba dopolnjevati, kadar so na voljo nove informacije, ki so pomembne za oceno kakovosti, varnosti ali učinkovitosti zadevnih zdravil za uporabo v veterinarski medicini.

Pristojni organ takoj javno objavi poročilo o oceni in razloge za svoje mnenje, ko izbriše vse poslovne informacije, ki so zaupne narave.

**▼B***Člen 26***▼M1**

1. Dovoljenje za promet z zdravilom lahko zahteva od imetnika, da na stični in/ali zunanji ovojnini in v navodilu za uporabo, če je navodilo potrebno, navede še druge podatke pomembne za varnost ali varovanje zdravja, vključno z morebitnimi posebnimi previdnostnimi ukrepi glede uporabe ter druga opozorila, ki izhajajo iz izsledkov kliničnih in farmakoloških preskušanj iz člena 12(3)(j) in členov 13 do 13d ali iz izkušenj, pridobljenih med uporabo zdravila za uporabo v veterinarski medicini, potem ko je že v prometu.

3. V izjemnih okoliščinah ter po posvetu s predlagateljem, se lahko izda dovoljenje za promet pod pogojem, da predlagatelj izvede posebne postopke, zlasti v zvezi z varnostjo zdravila za uporabo v veterinarski medicini, obveščanjem pristojnih organov o vsakem dogodku v zvezi z njegovo uporabo ter ukrepom, ki ga je treba sprejeti. Taka dovoljenja se lahko izdajo samo na podlagi objektivnih, preverljivih razlogov. Podaljšanje dovoljenja je povezano z letno oceno teh pogojev.

**▼B***Člen 27*

1. Potem, ko je že bilo izdano dovoljenje za promet z zdravilom, mora imetnik, glede metod izdelave ter kontrolnih metod, ki jih določa člen 12(3)(d) ter (i), upoštevati dosežke na področju znanosti in tehno-

**▼ B**

logije ter uvesti morebitne spremembe, ki so potrebne, da bi omogočile izdelavo in preverjanje zdravila s splošno veljavnimi znanstvenimi metodami.

Te spremembe morajo odobriti pristojni organi zadevne države članice.

**▼ M1**

2. Pristojni organ lahko zahteva od predlagatelja ali imetnika dovoljenja za promet, da predloži zadostne količine snovi za izvajanje kontrol, ki jih je treba opraviti v zvezi z identifikacijo prisotnosti zaostankov zadevnih zdravil za uporabo v veterinarski medicini.

Na zahtevo pristojnih organov mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti svoje tehnično poročilo, da omogoči izvajanje analizne metode določanja zaostankov zdravila za uporabo v veterinarski medicini v državnem referenčnem laboratoriju, pooblaščenem v skladu z Direktivo 96/23/ES z dne 29. aprila 1996 o nadzornih ukrepih določenih snovi in njihovih zaostankov v živih živalih in živalskih izdelkih <sup>(1)</sup>.

3. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora nemudoma obvestiti pristojni organ o vsakršni novi informaciji, ki bi lahko zahtevala spremembo podrobnih podatkov ali dokumentov iz členov 12(3), 13, 13a, 13b in 14 ali Priloge I.

Zlasti mora imetnik dovoljenja za promet nemudoma obvestiti pristojni organ o prepovedi ali omejitvi, ki so jo izrekli pristojni organi katere koli države, v kateri je zdravilo za uporabo v veterinarski medicini v prometu, ter o katerih koli drugih novih informacijah, ki lahko vplivajo na oceno koristi in tveganj v zvezi z zadevnim zdravilom za uporabo v veterinarski medicini.

Zaradi omogočanja neprekinjenega ocenjevanja razmerja med tveganjem in koristmi lahko pristojni organ od imetnika dovoljenja za promet kadar koli zahteva, da posreduje podatke, ki potrjujejo, da je razmerje med tveganjem in koristmi ugodno.

5. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zaradi namena odobritve takoj obvestiti pristojne organe o vseh spremembah, ki jih predlaga glede podrobnih podatkov ali dokumentov iz člena 12 in 13d.

*Člen 27a*

Po izdaji dovoljenja za promet mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom obvestiti pristojni organ države članice o datumu dejanskega dajanja v promet zdravila za uporabo v veterinarski medicini v tej državi članici, upoštevajoč različne odobrene oblike pakiranja.

Imetnik dovoljenja mora obvestiti pristojni organ tudi, če bo zdravilo prenehal tržiti v državi članici, bodisi začasno ali trajno. To obvestilo mora, drugače kakor v izjemnih okoliščinah, poslati najmanj dva meseca pred prenehanjem trženja zdravila.

Na zahtevo pristojnega organa, zlasti v okviru farmakovigilance, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti pristojnemu organu vse podatke v zvezi s količino prodanih zdravil za uporabo v veterinarski medicini ter vse podatke o številu receptov, s katerimi razpolaga.

**▼ M4***Člen 27b*

Komisija sprejme ustrezne dogovore za pregled sprememb pogojev dovoljenja za promet, izdanega v skladu s to direktivo.

<sup>(1)</sup> UL L 125, 23.5.1996, str. 10. Direktiva, kakor je bila spremenjena z Uredbo (ES) št. 806/2003 (UL L 122, 16.5.2003, str. 1).

**▼ M4**

Komisija sprejme te dogovore v obliki izvedbene uredbe. Ta ukrep, namenjen spreminjanju nebitvenih določb te direktive z njenim dopolnjevanjem, se sprejme v skladu z regulativnim postopkom s pregledom iz člena 89(2a).

**▼ M1***Člen 28*

1. Brez odstopanja od odstavkov 4 in 5 velja dovoljenje za promet z zdravilom pet let.

2. Dovoljenje se lahko podaljša po petih letih na podlagi ponovne ocene razmerja med tveganjem in koristmi.

Za ta namen mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti konsolidirani seznam vseh dokumentov, predloženih v zvezi s kakovostjo, varnostjo in učinkovitostjo, vključno z vsemi spremembami, izvedenimi od izdaje dovoljenja za promet, vsaj šest mesecev pred prenehanjem veljavnosti dovoljenja za promet v skladu z odstavkom 1. Pristojni organ lahko kadar koli od predlagatelja zahteva, da predloži navedene dokumente.

3. Po podaljšanju je dovoljenje za promet veljavno za neomejeno obdobje, razen če se pristojni organ na podlagi upravičenih razlogov v zvezi z farmakovigilanco odloči, da podaljša dovoljenje samo za dodatnih pet let v skladu z odstavkom 2.

4. Vsako dovoljenje, ki mu tri leta po izdaji ne sledi dejansko dajanje v promet z njim dovoljenega zdravila za uporabo v veterinarski medicini v državi članici, ki je dovoljenje izdala, preneha veljati.

5. Če zdravilo z dovoljenjem za promet za uporabo v veterinarski medicini, ki je bilo prej v prometu v državi članici, ki je dovoljenje izdala, ni več na trgu v tej državi članici v obdobju treh zaporednih let, potem dovoljenje za promet, izdano za to zdravilo, preneha veljati.

6. Pristojni organ lahko v izjemnih okoliščinah in zaradi zdravja ljudi in živali odobri izjeme od odstavkov 4 in 5. Te izjeme morajo biti v celoti utemeljene.

**▼ B***Člen 29*

Izdaja dovoljenja ne sme zmanjšati splošne pravne odgovornosti izdelovalca in, kjer je to ustrezno, imetnika dovoljenja.

**▼ M1***Člen 30*

Izdaja dovoljenja za promet z zdravilom se zavrne, če dokumentacija, ki je predložena pristojnim organom, ni v skladu s členi 12 do 13d in členom 15.

Izdaja dovoljenja se zavrne tudi, če se po preverjanju dokumentacije ter podrobnih podatkov, navedenih v členih 12 in 13(1), ugotovi, da:

- (a) je razmerje med tveganjem in koristmi v zvezi z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini neugodno glede na pogoje uporabe iz dovoljenja; če vloga zadeva zdravilo za uporabo v veterinarski medicini za zootehnično uporabo, je treba posebno pozornost posvetiti koristim za zdravje in dobrobit živali ter varnost potrošnika; ali
- (b) zdravilo nima nobenega terapevtskega učinka ali predlagatelj ni predložil zadostnih dokazov za tak učinek za živalsko vrsto, ki naj bi bila z njim zdravljena; ali
- (c) njegova kakovostna in količinska sestava ni enaka deklarirani; ali
- (d) karenca, ki jo priporoča predlagatelj, ni dovolj dolga za zagotovitev, da živila, pridobljena iz zdravljenih živali ne bodo vsebovala

▼ **M1**

zaostankov, ki bi lahko predstavljali tveganje za zdravje potrošnika, ali ni dovolj utemeljena; ali

- (e) označevanje ali navodilo za uporabo, ki jih je predložil predlagatelj, niso v skladu s to direktivo; ali
- (f) se zdravilo za uporabo v veterinarski medicini daje v promet za uporabo, ki je prepovedana s predpisi Skupnosti.

Vendar pa, če je zakonodajni okvir Skupnost v postopku sprejemanja, lahko pristojni organ zavrne izdajo dovoljenja za promet z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, če je to potrebno za varovanje javnega zdravja, potrošnikov ali zdravja živali.

Predlagatelj ali imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je odgovoren za verodostojnost predloženih dokumentov in podatkov.

## POGLAVJE 4

**Postopek medsebojnega priznavanja in decentralizirani postopek***Člen 31*

1. Ustanovi se koordinacijska skupina za preučevanje vseh zadev v zvezi z dovoljenjem za promet z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini v dveh ali več državah članicah skladno s postopkom iz tega poglavja. Agencija zagotovi sekretariat te koordinacijske skupine.
2. Koordinacijska skupina je sestavljena iz enega predstavnika vsake države članice, imenovanega za obdobje treh let, ki se lahko podaljša za nadaljnja tri leta. Člani skupine lahko uredijo, da jih spremljajo strokovnjaki.
3. Koordinacijska skupina pripravi svoj poslovnik, ki začne veljati, ko Komisija poda svoje pozitivno mnenje. Ta poslovnik se javno objavi.

*Člen 32*

1. Za namen izdaje dovoljenja za promet z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini v več kakor eni državi članici predlagatelj predloži vlogo na podlagi identične dokumentacije v teh državah članicah. Dokumentacija vsebuje vse administrativne podatke ter znanstveno in tehnično dokumentacijo iz členov 12 do 14. Predloženi dokumenti vključujejo seznam držav članic, ki jih dovoljenje zadeva.

Predlagatelj zaprosi eno od držav članic, da nastopa kot referenčna država članica in pripravi poročilo o oceni v zvezi z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini v skladu z odstavkoma 2 ali 3.

Če je primerno, poročilo o oceni vsebuje oceno za namene člena 13(5) ali člena 13a(3).

2. Če je bilo ob predložitvi vloge za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini že izdano dovoljenje za promet, zadevna država članica prizna dovoljenje za promet z zdravilom, ki ga je izdala referenčna država članica. Za ta namen imetnik dovoljenja za promet z zdravilom zahteva od referenčne države članice, da bodisi pripravi poročilo o oceni v zvezi z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini ali, če je to potrebno, da dopolni obstoječe poročilo o oceni. Referenčna država članica pripravi ali dopolni poročilo o oceni v 90 dneh od prejema veljavne vloge. Poročilo o oceni skupaj s potrjenim povzetkom o glavnih značilnostih zdravila, označevanjem in navodilom za uporabo pošlje zadevni državi članici in predlagatelju.
3. Če do predložitve vloge za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini še ni bilo izdano dovoljenje za promet, predlagatelj zahteva od referenčne države članice, da pripravi osnutek poročila o oceni in osnutek povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo. Referenčna država članica pripravi te osnutke v 120 dneh



▼ **M1**

od prejema veljavne vloge in jih pošlje zadevni državi članici in predlagatelju.

4. V 90 dneh po prejemu dokumentov iz odstavkov 2 in 3 zadevna država članica potrdi poročilo o oceni, povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo ter o tem obvesti referenčno državo članico. Referenčna država članica evidentira soglasja vseh strank, zaključi postopek in o tem obvesti predlagatelja.

5. Vsaka država članica, v kateri je predložena vloga v skladu z odstavkom 1, sprejme odločitev v skladu z odobrenim poročilom o oceni, povzetkom glavnih značilnosti, označevanjem in navodilom za uporabo v 30 dneh po potrditvi soglasja.

*Člen 33*

1. Če se država članica v roku iz člena 32(4) ne more strinjati s poročilom o oceni, povzetkom glavnih značilnosti, označevanjem in navodilom za uporabo zaradi potencialnega resnega tveganja za zdravje ljudi ali živali ali za okolje, predloži referenčni državi članici, drugim državam članicam in predlagatelju podrobno navedbo razlogov. Nesoglasja se nemudoma predložijo koordinacijski skupini.

Če se država članica, ki ji je bila predložena vloga, sklicuje na razloge iz člena 71(1), ne šteje več kot zadevna država članica po tem členu.

2. Komisija sprejme smernice, ki definirajo potencialno resno tveganje za zdravje ljudi ali živali ali za okolje.

3. V koordinacijski skupini se vse države članice iz odstavka 1 prizadevajo po svojih najboljših močeh, da dosežejo sporazum o ukrepu, ki ga je treba sprejeti. Predlagatelju dajo možnost, da ustno ali pisno pojasni svoje stališče. Če v 60 dneh od sporočila koordinacijski skupini o razlogih za nesoglasje države članice dosežejo sporazum, referenčna država članica evidentira ta sporazum, zaključi postopek in o tem obvesti predlagatelja. Uporablja se člen 32(5).

4. Če v 60 dneh od sporočila koordinacijski skupini o razlogih za nesoglasje države članice ne dosežejo sporazuma, je Agencija o tem nemudoma obveščena zaradi uporabe postopka iz členov 36, 37 in 38. Agenciji se predloži podroben opis zadev, o katerih ni bilo mogoče doseči sporazuma, in razlogi za nesoglasje. Predlagatelju se predloži kopija teh informacij.

5. Takoj po obvestilu, da je zadeva predložena Agenciji, predlagatelj predloži Agenciji kopijo informacij in dokumentov iz prvega pododstavka člena 32(1).

6. V primeru iz odstavka 4 države članice – ki so potrdile poročilo o oceni, povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo referenčne države članice – lahko na zahtevo predlagatelja izdajo dovoljenje za promet s tem zdravilom, ne da bi čakale na izide postopka iz člena 36. V tem primeru izdano dovoljenje ne posega v izide tega postopka.

*Člen 34*

1. Če je bilo v skladu s členi 12 do 14 predloženih več vlog za pridobitev dovoljenja za promet s posameznim zdravilom za uporabo v veterinarski medicini in če so države članice sprejele različne odločitve glede izdaje dovoljenja za promet z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, ali so ga začasno preklicale ali ukinile, lahko bodisi država članica bodisi Komisija ali imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predloži zadevo Odboru za zdravila za uporabo v veterinarski medicini (v nadaljnjem besedilu „Odbor“;) za uporabo postopka iz členov 36, 37 in 38.

2. Zaradi pospeševanja usklajenosti zdravil za uporabo v veterinarski medicini z dovoljenjem za promet v Skupnosti, in povečane učinkovi-

▼ M1

tosti določb iz člena 10 in 11, države članice najkasneje do 30. aprila 2005 pošljejo koordinacijski skupini seznam zdravil za uporabo v veterinarski medicini, za katere je treba pripraviti usklajeni povzetek glavnih značilnosti.

Koordinacijska skupina doseže soglasje o seznamu zdravil na podlagi predlogov, ki so jih poslale države članice, ter ta seznam pošlje Komisiji.

Za zdravila na seznamu veljajo določbe iz odstavka 1 v skladu s časovnico, ki se določi v sodelovanju z Agencijo.

Komisija, v sodelovanju z Agencijo in ob upoštevanju stališč zainteresiranih strank, doseže soglasje o končnem seznamu in časovnici.

*Člen 35*

1. Bodisi države članice ali Komisija bodisi predlagatelj ali imetnik dovoljenja za promet z zdravilom lahko v posebnih primerih, kadar so vpleteni interesi Skupnosti, preda zadevo Odboru za obravnavo po postopku, določenem v členu 36, 37 in 38, pred sprejemom odločitve o vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom ali začasnem preklicu ali ukinitvi dovoljenja za promet ali kakršni koli drugi spremembi pogojev glede dovoljenja za promet z zdravilom, ki se izkaže kot nujna, zlasti ob upoštevanju informacij, zbranih v skladu z naslovom VII.

Zadevna država članica ali Komisija morata jasno opredeliti vprašanje, predloženo v obravnavo Odboru, in morata o tem obvestiti predlagatelja ali imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Države članica in predlagatelj ali imetnik dovoljenja za promet predložijo Odboru vse razpoložljive podatke, ki se nanašajo na zadevo.

2. Če predložitev Odboru zadeva niz zdravil ali terapevtski razred, lahko Agencija omeji postopek na nekatere dele dovoljenja.

V tem primeru se člen 39 uporablja za ta zdravila samo, če so zajeta v postopku za pridobitev dovoljenje za promet iz tega poglavja.

*Člen 36*

1. Pri napotitvah na postopek iz tega člena Odbor obravnava zadevo ter izda mnenje z obrazložitvijo v 60 dneh od datuma, ko mu je bila zadeva predložena.

Vendar lahko v primerih, ko so bile zadeve Odboru predložene v skladu s členoma 34 in 35, Odbor to obdobje podaljša za 90 dni, upoštevajoč stališča zadevnih imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom.

V nujnih primerih se lahko Odbor na predlog svojega predsednika, odloči za krajši rok.

2. Odbor lahko za obravnavo zadeve imenuje enega svojih članov, da prevzame vlogo poročevalca. Odbor lahko imenuje tudi neodvisne strokovnjake za svetovanje glede specifičnih vprašanj. Pri imenovanju izvedencev mora odbor opredeliti njihove naloge ter določiti časovni okvir za izvedbo teh nalog.

3. Preden poda svoje mnenje, Odbor omogoči predlagatelju ali imetniku dovoljenja za promet z zdravilom, da v določenem roku ustno ali pisno poda pojasnila.

Mnenje Odbora vključuje osnutek povzetka glavnih značilnosti zdravila in osnutke označevanja in navodila za uporabo.

Če se Odboru zdi potrebno, lahko povabi katero koli drugo osebo, da pred Odborom poda informacije v zvezi z zadevo, ki jo obravnava.

**▼ M1**

Odbor lahko začasno prekine časovni rok iz odstavka 1, da predlagatelju ali imetniku dovoljenja za promet z zdravilom omogoči pripravo obrazložitvev.

4. Agencija takoj obvesti predlagatelja ali imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, kadar Odbor meni, da:

- vloga ne ustreza merilom za pridobitev dovoljenja za promet, ali
- je treba spremeniti povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki ga je predložil predlagatelj ali imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v skladu s členom 14, ali
- je treba izdati dovoljenje z določenimi pogoji, ki se zdijo bistveni za varno in učinkovito uporabo zdravila za uporabo v veterinarski medicini, vključno s farmakovigilanco, ali
- je treba začasno preklicati veljavnost dovoljenja za promet z zdravilom, ga spremeniti ali ukiniti.

V 15 dneh od prejema mnenja lahko predlagatelj ali imetnik dovoljenja za promet v pisni obliki obvesti agencijo, da namerava zahtevati ponovno obravnavo tega mnenja. V tem primeru mora v 60 dneh od prejema mnenja sporočiti Agenciji podrobne razloge za svojo zahtevo.

Odbor v 60 dneh po prejemu razlogov za to zahtevo ponovno preuči svoje mnenje v skladu s četrtem pododstavkom člena 62(1) Uredbe (ES) št. 726/2004. Razlogi za sprejeti sklep se priložijo poročilu o oceni iz odstavka 5 tega člena.

5. V 15 dneh po sprejetju mnenja, Agencija pošlje končno mnenje Odbora državam članicam, Komisiji ter predlagatelju ali imetniku dovoljenja za promet z zdravilom, skupaj s poročilom, ki opisuje oceno zdravila za uporabo v veterinarski medicini ter razloge za njegove sklepe.

Če gre za mnenje, ki je v prid izdaji ali ohranitvi dovoljenja za promet z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, se k mnenju priložijo naslednji dokumenti:

- (a) osnutek povzetka glavnih značilnosti zdravila iz člena 14; le-ta odraža razlike v veterinarskih pogojih v državah članicah, če je potrebno;
- (b) pogoji, ki lahko vplivajo na dovoljenje v smislu odstavka 4;
- (c) podrobni podatki o vseh priporočenih pogojih ali omejitvah glede varne in učinkovite uporabe zdravila za uporabo v veterinarski medicini; ter
- (d) osnutki označevanja in navodila za uporabo.

*Člen 37*

V 15 dneh od prejema mnenja Komisija pripravi osnutek odločbe v zvezi z vlogo, upoštevajoč zakonodajo Skupnosti.

Če osnutek odločbe predvideva izdajo dovoljenja za promet z zdravilom, je treba priložiti dokumente iz drugega pododstavka člena 36(5).

Kadar, izjemoma, osnutek odločbe ni v skladu z mnenjem Agencije, Komisija priloži tudi podrobno obrazložitev razlogov za razlike.

Osnutek odločbe pošlje državam članicam ter predlagatelju ali imetniku dovoljenja za promet z zdravilom.

**▼ B***Člen 38***▼ M1**

1. Komisija sprejme končno odločbo v 15 dneh po postopku iz člena 89(3) in v skladu s tem postopkom.

**▼ B**

2. Poslovnik Stalnega odbora, ustanovljenega s členom 89(1), mora biti prilagojen nalogam, ki so mu naložene v skladu s tem poglavjem.

Te prilagoditve morajo vključevati naslednje:

— z izjemo primerov iz tretjega odstavka člena 37, mora biti mnenje Stalnega odbora v pisni obliki,

**▼ M1**

— države članice imajo na voljo 22 dni, da pošljejo Komisiji svoje pisne ugotovitve o osnutku odločbe. Če je treba odločbo sprejeti takoj, lahko predsednik glede na nujnost zadeve določi krajši rok. Ta rok ne sme biti krajši od 5 dni, razen v izjemnih okoliščinah,

— države članice imajo možnost predložiti pisno zahtevo, da se osnutek odločbe obravnava na plenarni seji Stalnega odbora.

**▼ B**

V primeru, če po mnenju Komisije zapisana opažanja države članice zastavijo nova pomembna vprašanja znanstvene ali tehnične narave, ki niso bila obravnavana v mnenju agencije, mora predsednik začasno prekiniti postopek ter vlogo vrniti agenciji v nadaljnjo obravnavo.

Zahteve, potrebne za izvajanje tega odstavka, mora Komisija sprejeti v skladu s postopkom iz člena 89(2).

**▼ M1**

3. Odločba iz odstavka 1 je naslovljena na vse države članice in se sporoči v vednost imetniku dovoljenja za promet z zdravilom ali predlagatelju. Zadevne države članice in referenčna država članica izdajo ali odvzamejo dovoljenje za promet z zdravilom ali spremenijo pogoje za dovoljenja za promet z zdravilom kot je potrebno v skladu z odločbo, v roku 30 dni po uradnem obvestilu in se nanjo sklicujejo. O tem obvestijo Komisijo in Agencijo.

**▼ B***Člen 39*

1. Vsaka vloga imetnika dovoljenja za promet z zdravilom za spremembo dovoljenja, ki je bilo izdano v skladu z določili tega poglavja, mora biti posredovana vsem državam članicam, ki so predhodno izdale dovoljenje za zadevno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini.

**▼ M4**

\_\_\_\_\_

**▼ M5**

Komisija sprejme te dogovore v obliki izvedbene uredbe. Ta ukrep, namenjen spreminjanju nebistvenih določb te direktive z njenim dopolnjevanjem, se sprejme v skladu z regulativnim postopkom s pregledom iz člena 89(2a).

**▼ B**

2. V primeru arbitraže, ki je bila naslovljena na Komisijo, se mora za spremembe dovoljenja za promet z zdravilom analogno uporabiti postopek, določen v členih 36, 37 in 38.

*Člen 40*

1. Če država članica meni, da je treba spremeniti pogoje dovoljenja za promet z zdravilom, izdanega v skladu z določili tega poglavja, ali pa da sta potrebna preklic ali ukinitve dovoljenja zaradi zavarovanja zdravja človeka ali živali ali okolja, mora zadevna država članica zadevo nemudoma predati agenciji v obravnavo po postopku, določenem v členih 36, 37 ter 38.

2. Brez poseganja v določila člena 35, lahko v izjemnih primerih, kjer so potrebni nujna ukrepi za zavarovanje zdravja človeka ali živali ali okolja, in dokler ni sprejeta dokončna odločitev, država članica na svojem območju začasno ustavi promet in uporabo zadevnih zdravil za

**▼B**

uporabo v veterinarski medicini. O razlogih za te ukrepe mora obvestiti Komisijo ter ostale države članice najpozneje naslednji delovni dan.

*Člen 41*

Člena 39 in 40 se smiselno uporabljata za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, za katera so države članice izdale dovoljenje na podlagi mnenja odbora podanega pred 1. januarjem 1995 v skladu s členom 4 direktive 87/22/EGS.

*Člen 42*

1. Agencija mora izdati letno poročilo o izvajanju postopkov, določeno v tem poglavju, in ga posredovati v vednost Evropskemu parlamentu ter Svetu.

**▼M1**

2. Vsaj vsakih 10 let Komisija objavi poročilo o pridobljenih izkušnjah na podlagi postopkov iz tega poglavja in predlaga spremembe, ki so potrebne za izboljšanje teh postopkov. Komisija predloži to poročilo Evropskemu parlamentu in Svetu.

*Člen 43*

Členi 33(4), (5) ter (6) in 34 do 38 se ne uporabljajo za homeopatska zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz člena 17.

Členi 32 do 38 se ne uporabljajo za homeopatska zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz člena 19(2).

**▼B**

## NASLOV IV

## IZDELAVA IN UVOZ

*Člen 44*

1. Države članice morajo sprejeti vse ustrezne ukrepe da bi zagotovile, da se zdravila za uporabo v veterinarski medicini na njihovem ozemlju izdelujejo le na podlagi dovoljenja. Podobno, se dovoljenje za izdelavo zahteva tudi za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, namenjena za izvoz.

2. Dovoljenje iz odstavka 1, se zahteva za celoten in del postopka izdelave ter za različne postopke delitve zdravila na manjše enote, pakiranja ali opremljanja zdravila.

Vendar pa tako dovoljenje ni potrebno za pripravo, delitev zdravila na manjše enote, spremembe v pakiranju ali opremljanju zdravil v primeru, ko se te postopke izključno za promet na drobno izvajajo farmacevti v lekarnah ali osebe, ki so v državah članicah pooblašcene za izvajanje takih postopkov.

3. Dovoljenje iz odstavka 1 se prav tako zahteva za uvoz iz tretjih držav v državo članico; pri takem uvozu je treba uporabiti ta naslov ter člen 83 na isti način kot pri izdelavi.

Države članice morajo sprejeti ustrezne ukrepe, da zagotovijo, da bo zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki so vnesena na njihovo ozemlje iz tretje države in ki so namenjena drugi državi članici, spremljala kopija dovoljenja iz prvega odstavka.

**▼M1**

4. Države članice pošljejo Agenciji kopijo dovoljenj za promet z zdravili iz odstavka 1. Agencija vnese te podatke v zbirko podatkov iz člena 80(6).

**▼B***Člen 45*

Za pridobitev dovoljenja za izdelavo mora predlagatelj zadostiti najmanj naslednjim zahtevam:

- (a) specificirati mora zdravila za uporabo v veterinarski medicini ter farmacevtske oblike, ki se bodo izdelovale ali uvažale ter tudi mesto, kjer naj bi se izdelovale in/ali kontrolirale;
- (b) za izdelavo ali uvoz zgoraj navedenega morajo imeti na razpolago primerne in zadostne prostore, tehnično opremo ter kontrolne zmogljivosti, ki so v skladu s pravnimi zahtevami, ki jih je zadevna država članica predpisala za izdelavo in nadzor ter za shranjevanje zdravil v skladu s členom 24;
- (c) na voljo mora imeti z najmanj eno, v smislu člena 52 usposobljeno osebo.

Predlagatelj mora v vlogi podati podrobne podatke, s katerimi dokaže, da ustreza zgoraj navedenim zahtevam.

*Člen 46*

1. Pristojni organ države članice ne sme izdati dovoljenja za izdelavo vse dokler predstavniki pristojnega organa ne opravijo pregleda, s katerim se ugotavlja točnost podrobnih posredovanih podatkov iz člena 45.
2. Da bi zagotovili, da so zahteve iz člena 45 izpolnjene, se lahko izda dovoljenje pod pogojem, da so izpolnjene določene naložene obveznosti, bodisi ob izdaji dovoljenja ali pa pozneje.
3. Dovoljenje se sme nanašati samo na poslovne prostore, ki so specificirani v vlogi ter na zdravila za uporabo v veterinarski medicini ter farmacevtske oblike, ki so opredeljena v vlogi.

*Člen 47*

Države članice morajo sprejeti ustrezne ukrepe, da bi zagotovile, da čas, potreben za postopek za izdajo dovoljenja ne preseže 90 dni od dneva, ko je pristojni organ prejel vlogo.

*Člen 48*

Če imetnik dovoljenja za izdelavo zahteva spremembo katere koli podrobnosti iz (a) in (b) prvega odstavka člena 45 čas za postopek, ki se nanaša na to vlogo, ne sme biti daljši od 30 dni. V izjemnih primerih se lahko ta doba podaljša na 90 dni.

*Člen 49*

Pristojni organ države članice lahko zahteva od predlagatelja nadaljnje podatke, tako glede podrobnih podatkov v skladu s členom 45, kakor glede usposobljene osebe iz člena 52; v primeru, da zadevni pristojni organ uveljavi to pravico, se lahko roki iz členov 47 in 48 začasno prekinejo, dokler se ne pridobijo zahtevani dodatni podatki.

*Člen 50*

Imetnik dovoljenja za izdelavo mora izpolnjevati najmanj:

- (a) da ima na voljo storitve osebja v skladu s pravnimi zahtevami v zadevni državi članici za izdelavo in kontrolo;
- (b) da razpolaga z zdravili za uporabo v veterinarski medicini z dovoljenjem za promet samo v skladu z zakonodajo zadevne države članice;

**▼ B**

- (c) da vnaprej obvesti pristojni organ o vseh spremembah, ki jih name-rava narediti v zvezi s katero koli podrobnostjo, predloženo v skladu s členom 45; v vsakem primeru mora biti pristojni organ takoj obveščen o nepričakovani zamenjavi usposobljene osebe iz člena 52;
- (d) da dovoli predstavnikom pristojnega organa zadevne države članice vstop v prostore ob katerem koli času;
- (e) da omogoči, da lahko usposobljena oseba iz člena 52, opravlja svoje dolžnosti, posebno da so ji na razpolago vse potrebne zmogljivosti;

**▼ M1**

- (f) da ravna v skladu z načeli in smernicami dobre proizvodne prakse za zdravila in uporabi kot vhodne snovi samo zdravilne učinkovine, ki so bile izdelane v skladu s podrobnimi smernicami za dobro proizvodno prakso za vhodne snovi;

**▼ B**

- (g) da hrani podrobne evidence o vseh zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki jih dobavlja, vključno z vzorci, v skladu z zakoni držav, kamor so pošiljke namenjene. V zvezi z vsako transakcijo, ne glede na to ali je bila narejena z namenom plačila, je treba voditi evidence, ki vsebujejo najmanj naslednje podatke:

- datum,
- ime zdravila za uporabo v veterinarski medicini,
- dobavljena količina,
- ime in naslov prejemnika,
- številka serije

Te evidence morajo biti na voljo za pregled pristojnih organov najmanj tri leta.

**▼ M1***Člen 50a*

1. Za namene te direktive izdelava zdravilnih učinkovin, ki se uporabljajo kot vhodne snovi, vključuje delno ali celotno izdelavo ali uvoz zdravilne učinkovine, ki se uporablja kot vhodna snov, kakor je definirana v oddelku C dela 2 Priloge I, in različne postopke delitve na manjše dele, pakiranje ali opremljanje pred vključitvijo v zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, vključno s ponovnim pakiranjem ali označevanjem, ki jih opravlja distributer vhodne snovi.

**▼ M5**

2. Komisija sprejme vse morebitne spremembe, potrebne za prilagoditev določb iz odstavka 1 zaradi upoštevanja znanstvenega in tehničnega napredka.

Ti ukrepi, namenjeni spreminjanju nebitvenih določb te direktive, se sprejmejo v skladu z regulativnim postopkom s pregledom iz člena 89(2a).

**▼ B***Člen 51***▼ M5**

Načela in smernice dobre proizvodne prakse za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz točke (f) člena 50 sprejme Komisija v obliki direktive, naslovljene na države članice. Ti ukrepi, namenjeni spreminjanju nebitvenih določb te direktive z njenim dopolnjevanjem, se sprejmejo v skladu z regulativnim postopkom s pregledom iz člena 89(2a).

**▼ B**

Podrobne smernice mora objaviti Komisija ter jih po potrebi revidirati glede na znanstveni in tehnološki napredek.

**▼ M1**

(f) načela dobre proizvodne prakse za izdelavo zdravilnih učinkovin, ki se uporabljajo kot vhodne snovi iz člena 50(f), se sprejmejo v obliki podrobnih smernic.

Komisija objavi tudi smernice o obliki in vsebini dovoljenja iz člena 44 (1), poročilih iz člena 80(3) ter obliki in vsebini potrdila o dobri proizvodni praksi iz člena 80(5).

**▼ B***Člen 52*

1. Države članice morajo sprejeti potrebne ukrepe da bi zagotovile, da ima imetnik dovoljenja za izdelavo neprestano in trajno na voljo storitve, ki jih opravlja najmanj ena usposobljena oseba, ki izpolnjuje pogoje, določene s členom 53, ter da je še posebej odgovorna za izvajanje nalog, opredeljenih v členu 55.

2. Če imetnik osebno izpolnjuje pogoje, določene v členu 53, lahko sam prevzame odgovornost iz odstavka 1.

*Člen 53***▼ M1**

1. Države članice zagotovijo, da odgovorna oseba iz člena 52(1) izpolnjuje pogoje usposobljenosti iz odstavkov 2 in 3.

**▼ B**

2. Usposobljena oseba mora imeti diplomu, spričevalo, ali kak drug dokaz o formalni izobrazbi, pridobljeni po zaključku univerzitetnega študija, ali opravljen tečaj, ki ga zadevna država članica prizna za enakovrednega in ki obsega najmanj štiri leta teoretičnega in praktičnega študija v eni od naslednjih znanstvenih disciplin: farmacija, medicina, veterina, kemija, farmacevtska kemija in tehnologija, biologija.

Vendar pa sme biti najkrajši čas univerzitetnega izobraževalnega programa tri leta in pol, če temu sledi obdobje teoretičnega in praktičnega usposabljanja v trajanju najmanj enega leta ter vključuje šestmesečno usposabljanje v javni lekarni, ki mu sledi še izpit na univerzitetni stopnji.

V primeru, da v državi članici obstajata dva univerzitetna ali priznana enakovredna izobraževalna programa in če eden od teh traja štiri leta ter drugi tri leta, se šteje, da so z diplomu, spričevalom ali drugimi dokazi o formalni izobrazbi, ki se podeljujejo ob zaključku triletnega univerzitetnega programa ali priznanega enakovrednega programa, izpolnjeni pogoji glede trajanja iz prvega pododstavka, če se diplome, spričevala ali ostali dokazi o formalni izobrazbi, ki se podeljujejo ob zaključku obeh študijskih programov v zadevni državi članici priznavajo kot enakovredni.

Študijski program mora vsebovati teoretični in praktični pouk, ki vsebuje najmanj naslednje osnovne predmete:

- eksperimentalna fizika
- splošna in anorganska kemija
- organska kemija
- analitska kemija
- farmacevtska kemija, vključno z analizo zdravil,
- splošna in aplikativna biokemija (medicinska),
- fiziologija
- mikrobiologija,
- farmakologija,
- farmacevtska tehnologija,



**▼B**

- toksikologija
- farmakognozija (študij sestave in učinkov aktivnih principov naravnih snovi rastlinskega in živalskega izvora).

Pouk teh predmetov mora biti primerno uravnovešen, da bi zadevna oseba lahko izpolnila pogoje, opredeljene v členu 55.

Če nekatere diplome, spričevala ali drugi dokazi o formalni izobrazbi, navedene v tem odstavku, ne izpolnjujejo zgoraj navedenih meril, mora pristojni organ države članice zagotoviti, da zadevna oseba priskrbi dokaze, da ima, v zvezi s predmeti, znanje, ki je potrebno za izdelavo ter kontrolo zdravil za uporabo v veterinarski medicini.

3. Usposobljena oseba si mora v enem ali več podjetjih, ki imajo dovoljenje za izdelavo najmanj dve leti pridobivati praktične izkušnje na področju analize kakovosti zdravil, količinske analize zdravilnih učinkovin ter preskušanja in preverjanja, ki je potrebno za zagotovitev kakovosti zdravil za uporabo v veterinarski medicini.

Trajanje praktičnega dela se lahko skrajša za eno leto v primeru, če univerzitetni program traja najmanj pet let ter za eno leto in pol, če program traja najmanj šest let.

*Člen 54***▼MI**

1. Oseba, ki se v državi članici ukvarja z dejavnostmi osebe iz člena 52(1) na dan, ko je začela veljati Direktiva 81/851/EGS, je upravičena do nadaljevanja tovrstnih aktivnosti v zadevni državi, ne da bi izpolnjevala določbe člena 53.

**▼B**

2. Imetnik diplome, spričevala ali drugega dokaza o formalni izobrazbi, ki mu je bila podeljena po končanem univerzitetnem študiju - ali programu, ki ga kot enakovrednega priznava država članica - v znanstveni disciplini, ki dovoljuje, da se oseba ukvarja z dejavnostmi osebe iz člena 52 v skladu z zakonodajo tiste države lahko - v primeru, da se je program začel pred 9. oktobrom 1981 - se šteje za usposobljenega za opravljanje nalog osebe iz člena 52 v tisti državi pod pogojem, da se je oseba že najmanj dve leti pred 9. oktobrom 1991 v enem ali več podjetjih z dovoljenjem za izdelavo ukvarjala z naslednjimi dejavnostmi; nadzorom izdelave in/ali kakovostnimi in količinskimi analizami zdravilnih učinkovin in potrebnim preskušanjem ter preverjanjem, pod neposrednim strokovnim nadzorom osebe iz člena 52, da se zagotovi kakovosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

Če si je zadevna oseba pridobila praktične izkušnje iz prvega pododstavka pred 9. oktobrom 1971, mora še pred pričetkom ukvarjanja s takimi dejavnostmi pridobiti dodatne enoletne praktične izkušnje v skladu s pogoji iz prvega pododstavka.

*Člen 55*

1. Države članice morajo uvesti ustrezne ukrepe, da bi zagotovile, da bo usposobljena oseba iz člena 52, brez poseganja v odnose z imetnikom dovoljenja za proizvodnjo, odgovorna v okviru postopkov iz člena 56, da:

- (a) je v primeru zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki se izdeluje v zadevni državi članici, vsaka serija proizvedena ter kontrolirana v skladu z zakonom, veljavnim v tej državi članici in v skladu z zahtevami, ki jih nalaga dovoljenje za promet z zdravilom;

**▼MI**

- (b) se v primeru zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki izhaja iz tretjih držav, tudi če je proizvedeno v Skupnosti, za vsako proiz-

**▼ M1**

vodno serijo v državi uvoznici opravi popolna analiza kakovosti, količinska analiza najmanj vseh zdravilnih učinkovin ter vsi ostali preskusi in preverjanja, potrebni za zagotovitev kakovosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini v skladu z zahtevami dovoljenja za promet z zdravilom.

**▼ B**

Za serije zdravil za uporabo v veterinarski medicini, za katere so bile opravljene take kontrole v državi članici, ni treba opraviti zgoraj navedenih kontrol v primeru, da so bile dane v promet v drugi državi članici, in če jih spremljajo poročila o kontroli, ki jih je podpisala usposobljena oseba.

2. V primeru, da se zdravila za uporabo v veterinarski medicini uvažajo iz tretje države, kjer so bili narejeni ustrezni dogovori med Skupnostjo in državo izvoznico glede zagotavljanja, da izdelovalec zdravila za uporabo v veterinarski medicini upošteva standarde dobre proizvodne prakse, ki morajo biti najmanj enakovredni tistim, ki jih določa Skupnost in glede zagotavljanja, da so bile kontrole iz točke (b) prvega pododstavka prvega odstavka, opravljene v državi izvoznici, je lahko usposobljena oseba oproščena odgovornosti za izvajanje tovrstnih kontrol.

3. V vseh primerih, še posebno kjer se zdravilo za uporabo v veterinarski medicini sprošča v promet, mora usposobljena oseba v registru ali v enakovrednem dokumentu, zagotovljenem za ta namen potrditi, da vsaka proizvodna serija zadošča določilom tega člena; opredeljeni register ali enakovredni dokument je treba dopolnjevati hkrati s potekom obratovanja in mora biti na voljo predstavnikom pristojnega organa za dobo, ki je opredeljena z določili zadevne države, in v vsakem primeru najmanj za dobo pet let.

*Člen 56*

Države članice morajo zagotoviti, da bodo obveznosti usposobljene osebe iz člena 52 izpolnjene, bodisi s pomočjo ustreznih upravnih ukrepov, ali pa z uveljavitvijo profesionalnega kodeksa ravnanja za te osebe.

Države članice lahko določijo začasno odpustitev take osebe v primeru, če so začeli veljati upravni ali disciplinski ukrepi proti njej zaradi neizpolnjevanja svojih dolžnosti.

*Člen 57*

Določila tega naslova se uporabljajo za homeopatska zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

## NASLOV V

**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO***Člen 58*

1. ► **M1** Razen v primeru zdravil iz člena 17(1), pristojni organ odobri stično in zunanjo ovojnino zdravila za uporabo v veterinarski medicini. Na ovojniini morajo biti navedene naslednje informacije, ki morajo biti v skladu s podrobnimi podatki in dokumenti, predloženimi v skladu s členi 12 do 13d, ter s povzetkom glavnih značilnosti zdravila, in morajo biti napisane čitljivo. ◀

**▼ M1**

(a) ime zdravila, ki ga spremljata njegova jakost in farmacevtska oblika. Splošno ime mora biti navedeno, če zdravilo vsebuje le eno zdravilno učinkovino in je njegovo ime izmišljeno;

**▼ M1**

- (b) kakovostna in količinska navedba zdravilnih učinkovin, izraženih na enoto odmerka ali glede na način uporabe zdravila na dano prostornino ali maso, z uporabo splošnih imen;

**▼ B**

- (c) Izdelovalčeva serijska številka;
- (d) Številka dovoljenja za promet z zdravilom;

**▼ M1**

- (e) ime ali naziv podjetja ter stalni naslov ali registrirani kraj poslovanja imetnika dovoljena za promet z zdravilom ter, če je to primerno, predstavnika, ki ga je imenoval imetnik dovoljena za promet z zdravilom;
- (f) vrste živali, za katere je zdravilo za uporabo v veterinarski medicini namenjeno; postopek, in če je potrebno, pot uporabe zdravila; Pusti se prostor za navedbo predpisanega odmerka;
- (g) karenci za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki se dajejo živalim za proizvodnjo hrane, za vse zadevne vrste in za različna zadevna živila (meso, klavnične izdelke, jajca, mleko, med), vključno s tistimi, za katere ni karence;

**▼ B**

- (h) Rok uporabnosti, izražen v preprostem jeziku;
- (i) Previdnost pri shranjevanju, če je to potrebno;

**▼ M1**

- (j) posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje neporabljenih zdravil ali iz njih nastalih odpadnih snovi, če je to primerno, kakor tudi sklic na kateri koli obstoječi sistem zbiranja;

**▼ B**

- (k) Zahtevani podrobni podatki, ki jih je treba navesti po členu 26(1), če obstajajo;

**▼ M1**

- (l) besede „Samo za živali“; ali v primeru zdravila iz člena 67 besede „Samo za zdravljenje živali – izdaja je samo na veterinarski recept.“

**▼ B**

2. Farmacevtsko obliko ter vsebino, izraženo v masi, prostornini ali številu odmerkov, je treba navesti le na zunanji ovojnini.
3. Določila dela 1, A Priloge 1, če zadevajo kakovostno in količinsko sestavo zdravil za uporabo v veterinarski medicini glede zdravilnih učinkovin, se morajo upoštevati pri podrobnih podatkih, predvidenih v odstavku 1(b).
4. Podrobni podatki, navedeni v odstavku 1(f) do (l) morajo biti na zunanji obojnini in na vsebniku zdravila navedeni v jeziku ali jezikih države, kjer bodo v prometu.

**▼ M1**

5. V primeru zdravila, ki je pridobilo dovoljenje za promet po Uredbi (ES) št. 726/2004, lahko države članice dovolijo ali zahtevajo, da so na zunanji obojnini dodatne informacije v zvezi z distribucijo, posedovanjem, prodajo ali s potrebnimi varnostnimi ukrepi, pod pogojem, da te informacije niso kršitev zakonodaje Skupnosti ali pogojev dovoljenja za promet in niso promocijske.

Te dodatne informacije so napisane v modrem okvirju, ki jih jasno loči od informacij iz člena 1.

**▼B***Člen 59***▼M1**

1. Kar zadeva ampule, morajo biti podrobni podatki iz odstavka 1 člena 58(1) napisani na zunanji ovojnini. Na stični ovojnini so potrebni samo naslednji podatki:

**▼B**

- ime zdravila za uporabo v veterinarski medicini,
- količina zdravilnih učinkovin,
- način dajanja zdravila,
- izdelovalčeva serijska številka,
- rok uporabnosti,
- besede „Samo za živali“.

**▼M1**

2. Pri manjših stičnih ovojninah z enim odmerkom, razen ampul, ki jih je nemogoče opremiti s podrobnimi podatki, navedenimi v odstavku 1, se zahteve iz člena 58(1), (2) in (3) nanašajo le na zunanjo ovojnino.

3. Podrobni podatki iz tretje in šeste alineje odstavka 1 morajo biti na zunanji in stični ovojnini zdravila navedeni v jeziku ali jezikih države, kjer bo zdravilo v prometu.

*Člen 60*

Če ni zunanje ovojnine, morajo biti vsi podrobni podatki, ki bi sicer morali biti na tej ovojnini v skladu s členoma 58 in 59, napisani na stični ovojnini.

**▼B***Člen 61***▼M1**

1. Navodilo za uporabo v pakiranju zdravila za uporabo v veterinarski medicini je obvezno, razen v primeru, ko je možno vse zahtevane podatke iz tega člena navesti na stični in zunanji ovojnini. Države članice sprejmejo vse ustrezne ukrepe za zagotovitev, da se navodilo za uporabo nanaša le na zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, h kateremu je priloženo. Navodilo za uporabo mora biti napisano z izrazi, ki so razumljivi splošni javnosti, in v uradnem jeziku ali jezikih države članice, kjer je zdravilo v prometu.

Prvi pododstavek ne preprečuje, da bi bilo navodilo napisano v več jezikih pod pogojem, da so informacije enake v vseh jezikih.

Pristojni organi lahko glede označevanja in navodila za uporabo izvajajo posebna zdravila za uporabo v veterinarski medicini od obveznosti, da se določeni podatki navedejo na ovojnini, in za navodila za uporabo, da so v uradnem jeziku ali jezikih države članice, v kateri je zdravilo v prometu, če lahko zdravilo daje samo veterinar.

2. Pristojni organi odobrijo navodila za uporabo. Navodila za uporabo morajo vsebovati najmanj naslednje podatke – ki so v skladu s podrobnimi podatki in dokumentacijo, predloženimi v skladu s členoma 12 in 13d, ter s potrjenim povzetkom glavnih značilnosti zdravila – v navedenem zaporedju.

- (a) ime ali naziv podjetja ter stalni naslov ali registrirani kraj poslovanja imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalca ter, če je to primerno, predstavnika imetnika dovoljenja za promet z zdravilom;
- (b) ime zdravila za uporabo v veterinarski medicini ter njegova jakost in farmacevtska oblika. Splošno ime mora biti navedeno, če zdravilo vsebuje le eno zdravilno učinkovino in je njegovo ime izmiš-

**▼ M1**

ljeno. Če je zdravilo pridobilo dovoljenje po postopku iz člena 31 do 43 z različnimi imeni v zadevnih državah članicah, seznam imen, odobrenih v vsaki državi članici;

**▼ B**

- (c) terapevtske indikacije;
- (d) kontraindikacije ter škodljivi učinki če so ti podatki potrebni za uporabo zdravila za uporabo v veterinarski medicini;
- (e) vrste živali, za katere je zdravilo za uporabo v veterinarski medicini namenjeno, odmerki za vsako vrsto, način dajanja zdravila ter nasvet za pravilno uporabo, če je to potrebno;
- (f) karenca, tudi če je nična, če gre za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki se daje živalim za proizvodnjo živil;
- (g) previdnostni ukrepi pri shranjevanju, če ti obstajajo;
- (h) podrobni podatki, ki jih je treba označiti v skladu s členom 26(1), če ti obstajajo;
- (i) posebni varnostni ukrepi pri odstranjevanju neuporabljenih zdravil ali odpadnih snovi iz zdravil, če le-ti obstajajo.

**▼ M1***Člen 62*

Če se določila iz tega naslova ne upoštevajo in uradno opozorilo, naslovljeno na zadevno osebo, ni učinkovalo, lahko pristojni organi držav članic začasno prekličejo ali odvzamejo dovoljenje za promet z zdravilom.

**▼ B***Člen 63*

Določila tega naslova se ne nanašajo na zahteve držav članic v pogledu pogojev dobave za javni trg, označevanja cen na zdravilih za uporabo v veterinarski medicini in pravice industrijske lastnine.

*Člen 64*

1. Brez poseganja v odstavek 2, morajo biti homeopatska zdravila za uporabo v veterinarski medicini označena v skladu s določili tega naslova, na nalepki pa morajo biti jasno vidne besede „homeopatsko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini“.

**▼ M1**

2. Poleg jasne navedbe besed „homeopatsko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini brez odobrenih terapevtskih indikacij“; ovojnina in, kadar je to primerno, navodilo za uporabo homeopatskega zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz člena 17(1) vsebuje naslednje in nobenih drugih informacij.

— znanstveno ime surovine ali surovin, ki mu sledi stopnja razredčitve z uporabo simbolov iz farmakopeje, uporabljene v skladu s točko (8) člena 1. Če je homeopatsko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini sestavljeno iz več kot ene surovine, se na oznakah lahko navede izmišljeno ime poleg znanstvenega imena surovin,

**▼ B**

- ime in naslov imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, in kjer je to primerno, izdelovalca,
- način uporabe zdravila ter po potrebi način dajanja zdravila,
- jasno označen rok uporabnosti (mesec, leto),

**▼B**

- farmacevtska oblika,
- vsebina pakiranja, ki je v prodaji,
- posebni previdnostni ukrepi za shranjevanje, če le-ti obstajajo,
- ciljne živalske vrste,
- posebno opozorilo, če je za zdravilo to potrebno,
- izdelovalčeva številka serije,
- registracijska številka.

**▼M1**

## NASLOV VI

**POSEDOVANJE, DISTRIBUCIJA IN IZDAJA ZDRAVIL ZA UPORABO  
V VETERINARSKI MEDICINI****▼B***Člen 65*

1. Države članice morajo uvesti potrebne ukrepe za zagotovitev, da se promet na debelo z zdravili za uporabo v veterinarski medicini opravlja le na podlagi pridobljenega dovoljenja ter da čas, potreben za postopek izdaje tega dovoljenja, ne presega 90 dni od dneva, ko pristojni organ prejme vlogo.

Države članice lahko iz obsega opredelitve prometa na debelo izvzamejo dobavo manjših količin zdravil za uporabo v veterinarski medicini med enim in drugim trgovcem na debelo.

2. Za pridobitev dovoljenja za promet na debelo mora predlagatelj razpolagati s tehnično usposobljenim osebjem ter imeti primerne in dovolj velike prostore v skladu z zahtevami zadevne države članice za shranjevanje ter ravnanje z zdravili za uporabo v veterinarski medicini.

3. Imetnik dovoljenja za promet na debelo mora hraniti podrobne evidence. Za vsako vhodno ali izhodno transakcijo mora hraniti vsaj naslednje minimalne podatke:

- (a) datum;
- (b) natančen opis zdravila za uporabo v veterinarski medicini;
- (c) izdelovalčevo serijsko številko, rok uporabnosti;
- (d) prejeto ali izdano količino;
- (e) ime in naslov dobavitelja ali prejemnika.

Najmanj enkrat na leto je treba opraviti natančno revizijo in primerjati prejeto in izdano količino zdravil s stanjem, ki je trenutno na zalogi, in vsakršno razliko zabeležiti.

Ti podatki morajo biti na voljo za preglede pristojnih organov za obdobje najmanj treh let.

**▼M1**

3a. Imetnik dovoljenja za distribucijo mora imeti načrt ukrepov ob izrednih dogodkih, ki zagotavlja učinkovito izvedbo vsakega odpoklica, ki ga odredi pristojni organ ali ga izvede v sodelovanju s proizvajalcem zadevnega zdravila ali imetnikom dovoljenja za promet.

**▼B**

4. Države članice morajo uvesti ustrezne ukrepe da zagotovijo, da trgovci na debelo lahko dobavljajo zdravila za uporabo v veterinarski medicini samo osebam, ki imajo dovoljenje za promet na drobno v skladu s členom 66, ali drugim osebam, ki jim je z zakonom dovoljeno,

**▼ B**

da prejemajo zdravila za uporabo v veterinarski medicini od trgovcev na debelo.

**▼ M1**

5. Vsak distributer, ki ni imetnik dovoljenja za promet in uvažava zdravilo iz druge države članice, obvesti imetnika dovoljenja za promet in pristojni organ v državi članici, v katero zdravilo uvažava, o nameravanem uvozu. V primeru zdravil, ki niso pridobila dovoljenja v skladu z Uredbo (ES) št. 726/2004, obveščanje pristojnega organa ne posega v dodatne postopke iz zakonodaje te države članice.

**▼ B***Člen 66*

1. Države članice morajo uvesti ustrezne ukrepe da zagotovijo, da promet na drobno z zdravili za uporabo v veterinarski medicini vodijo osebe, ki jim je v zadevni državi članici z zakonom dovoljeno opravljati tovrstne dejavnosti.

**▼ M1**

2. Vsaka oseba, ki ima dovoljenje iz odstavka 1 za oskrbo z zdravili za uporabo v veterinarski medicini, mora hraniti podrobne evidence za vsako zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, ki se lahko izdaja samo na recept, evidentirajo pa se v zvezi z vsako vhodno ali izhodno transakcijo naslednje informacije.

**▼ B**

- (a) datum;
- (b) točen opis zdravila za uporabo v veterinarski medicini;
- (c) izdelovalčevo serijsko številko;
- (d) prejeta ali izdana količina;
- (e) ime in naslov dobavitelja ali prejemnika;
- (f) kjer je to potrebno, ime in naslov veterinarja, ki izdaja recept ter kopijo recepta.

Najmanj enkrat letno se mora opraviti podrobna revizija, kjer se dobavljene in izdane količine zdravil za uporabo v veterinarski medicini primerjajo s stanjem, ki je trenutno na zalogi, vsakršno neskladje pa se zabeleži.

**▼ M1**

Te evidence morajo biti na voljo za pregled pristojnih organov najmanj pet let.

3. Države članice lahko na svojem ozemlju dovolijo oskrbo z zdravili za uporabo v veterinarski medicini za živali za pridobivanje hrane, za katera se zahteva veterinarski recept pod ali v okviru nadzora osebe, registrirane za ta namen, ki predloži garancije v zvezi s kvalifikacijami, evidentiranjem in poročanjem v skladu z državno zakonodajo. Države članice obvestijo Komisijo o zadevnih določbah iz državne zakonodaje. Ta določba se ne uporablja za oskrbo z zdravili za uporabo v veterinarski medicini za peroralno ali parenteralno zdravljenje bakterijskih infekcij.

**▼ B***Člen 67***▼ M1**

Brez poseganja v strožja pravila Skupnosti ali nacionalna pravila, ki se nanašajo na izdajo zdravil za uporabo v veterinarski medicini in služijo varovanju zdravja ljudi in živali, je veterinarski recept potreben za

**▼ M1**

izdajo prebivalcem naslednjih zdravil za uporabo v veterinarski medicini.

**▼ B**

- (a) tista zdravila, za katera veljajo zakonske omejitve dobave ali uporabe, kot so:
- omejitve, ki so posledica izvajanja ustreznih konvencij Združenih narodov o narkotičnih in psihotropnih snoveh,
  - omejitve uporabe zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki so posledica zakonodaje Skupnosti;

**▼ M5**

- (aa) zdravila za uporabo v veterinarski medicini za živali za proizvodnjo hrane.

Vendar države članice lahko odobrijo izjeme od te zahteve glede na merila, ki jih določi Komisija. Določitev navedenih meril, ki je ukrep, namenjen spreminjanju nebitvenih določb te direktive z njenim dopolnjevanjem, se sprejme v skladu z regulativnim postopkom s pregledom iz člena 89(2a).

Države članice lahko še naprej uporabljajo državne predpise do:

- (i) datuma začetka veljavnosti sklepov, sprejetih v skladu s prvim pododstavkom, ali
- (ii) 1. januarja 2007, če se noben tak sklep ne sprejme do 31. decembra 2006;

**▼ B**

- (b) tista zdravila, pri katerih mora veterinar upoštevati previdnostne ukrepe, da se izogne nepotrebnim tveganjem za:
- ciljne živalske vrste,
  - osebo, ki daje zdravilo živali,

**▼ M1**

\_\_\_\_\_

**▼ B**

— okolje;

- (c) tista zdravila, ki so namenjena zdravljenju patoloških procesov in ki zahtevajo podrobno predhodno diagnozo, ali katerih uporaba bi lahko ovirala ali vplivala na poznejše diagnostične ali terapevtske ukrepe;

**▼ M1**

- (d) galensko zdravilo v smislu člena 3(2)(b), namenjeno živalim za proizvodnjo hrane.

Države članice sprejmejo vse potrebne ukrepe za zagotovitev, da sta v primeru zdravil, ki se izdajajo samo na recept, predpisana in izdana količina omejeni na minimalno količino, ki je potrebna za zdravljenje ali zadevno terapijo.

Poleg tega je recept obvezen za nova zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo zdravilno učinkovino, za katero je izdano dovoljenje za uporabo v zdravilu za uporabo v veterinarski medicini za manj kot pet let.

**▼ B***Člen 68*

1. Države članice sprejmejo potrebne ukrepe, da lahko zdravila za uporabo v veterinarski medicini ali snovi, ki lahko uporabljajo kot zdravila za uporabo v veterinarski medicini z anabolnimi, protinfekcijskimi, antiparazitskimi, protivnetnimi, hormonalnimi ali psihotropnimi



**▼ B**

lastnostmi posedujejo ali imajo pod svojim nadzorom samo osebe, ki so za to pooblašene z veljavno nacionalno zakonodajo.

2. Države članice morajo voditi register izdelovalcev in trgovcev, ki jim je dovoljeno posedovanje zdravilnih učinkovin, ki se lahko uporabljajo v izdelavi zdravil za uporabo v veterinarski medicini in ki imajo lastnosti iz odstavka 1. Take osebe morajo hraniti podrobne evidence o vsem poslovanju s snovmi, ki se lahko uporabljajo za izdelavo zdravil za uporabo v veterinarski medicini ter morajo te podatke hraniti za dobo najmanj treh let za potrebe pregledov pooblaščenih organov.

**▼ M5**

3. Komisija sprejme vsakršne spremembe seznama snovi iz odstavka 1.

Ti ukrepi, namenjeni spreminjanju nebitvenih določb te direktive, se sprejmejo v skladu z regulativnim postopkom s pregledom iz člena 89(2a).

**▼ B***Člen 69***▼ M1**

Države članice zagotovijo, da lastniki ali rejci živali za proizvodnjo hrane lahko predložijo dokazilo o nakupu, posedovanju ali dajanju zdravil za uporabo v veterinarski medicini tem živalim v petih letih po njihovem dajanju in tudi takrat, ko je žival zaklana med tem petletnim obdobjem.

**▼ B**

Še posebno lahko države članice zahtevajo hranjenje evidence z najmanj naslednjimi podatki:

- (a) datum;
- (b) ime zdravila za uporabo v veterinarski medicini;
- (c) količino;
- (d) ime in naslov dobavitelja zdravila;
- (e) identifikacijo zdravljenih živali.

*Člen 70***▼ M1**

Z odstopanjem od člena 9 in brez poseganja v člen 67 države članice zagotovijo, da smejo veterinarji, ki nudijo storitve v drugi državi članici, s sabo nositi ter dajati živalim majhne količine zdravil za uporabo v veterinarski medicini, pri čemer te količine ne smejo presežati dnevni potreb, razen imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki jih ni dovoljeno uporabljati v državi članici, v kateri se nudijo storitve (v nadaljnjem besedilu: „država članica gostiteljica“), če so izpolnjeni naslednji pogoji.

**▼ B**

- (a) da je pristojni organ države članice, od koder izhaja veterinar, izdal dovoljenje za promet s zdravilom iz členov 5, 7 in 8;
- (b) da veterinar prenaša zdravila za uporabo v veterinarski medicini v originalni ovojnini izdelovalca;
- (c) da imajo zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki so namenjena živalim za proizvodnjo živil, v pogledu zdravilnih učinkovin isto kakovostno in količinsko sestavo kot zdravila, ki imajo dovoljenje za promet v skladu s členi 5, 7 in 8 v državi članici gostiteljici;
- (d) da se veterinar, ki nudi usluge v drugi državi članici, seznani z načeli dobre veterinarske prakse, ki se uporablja v tej državi članici

**▼B**

in zagotovi, da se upošteva karenca, ki je navedena na ovojnini zdravila za uporabo v veterinarski medicini, razen če se od veterinarja lahko razumno pričakuje, da ve, da je treba odrediti daljšo karenco, da bi se skladala z načeli te dobre veterinarske prakse;

- (e) da veterinar ne bo dajal nobenih zdravil za uporabo v veterinarski medicini lastniku ali rejcu zdravljenih živali v državi članici gostiteljski, razen če je to dovoljeno na podlagi pravil države članice gostiteljice; v tem primeru sme dajati živalim, ki so v njegovi oskrbi samo minimalne količine zdravila za uporabo v veterinarski medicini, potrebne za zaključek zdravljenja zadevne živali;
- (f) da mora veterinar hraniti podrobne evidence o zdravljenih živali, o diagnozi, o uporabljenih zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, o danih odmerkih zdravil, o trajanju zdravljenja ter o karenci. Ti podatki morajo biti na voljo za pregled pristojnih organov v državi članici gostiteljici najmanj za dobo treh let;
- (g) da vrste in količina zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki jih prinaša veterinar ne presegajo običajnih dnevnih potreb v skladu z načeli dobre veterinarske prakse.

*Člen 71*

1. V primeru odsotnosti posebne zakonodaje Skupnosti, glede uporabe imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini za izkoreninjenje ali kontrolo živalskih bolezni, lahko država članica, v skladu z nacionalno zakonodajo, prepove izdelavo, uvoz, posedovanje, prodajo, dobavo in/ali uporabo imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini na celotnem ali delnem območju svoje države, če ugotovi, da:

- (a) je dajanje zdravila živalim v neskladju z izvajanjem nacionalnega programa za diagnosticiranje, kontrolo in izkoreninjanje živalske bolezni, ali če bi to povzročilo težave pri zagotavljanju odsotnosti kontaminacije pri živih živalih, ali v živilih, ali drugih proizvodih iz zdravljenih živali;
- (b) da je bolezen, za katero je zdravilo za vzpostavljanje imunosti namenjeno, na zadevnem območju v glavnem odsotna.

**▼M1**

Države članice lahko uporabijo tudi določbe iz prvega pododstavka, da bi zavrnile dovoljenje za promet v skladu z decentraliziranim postopkom iz členov 31 do 43.

**▼B**

2. Pristojni organi države članice morajo obvestiti Komisijo o primerih, v katerih se uporabljajo določila odstavka 1.

## NASLOV VII

**FARMAKOVIGILANCA***Člen 72*

1. Države članice uvedejo ustrezne ukrepe za spodbujanje poročanja pristojnim organom o sumu neželenih škodljivih učinkov zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

**▼M1**

2. Države članice lahko določijo posebne zahteve za poklicne veterinarje in druge strokovnjake na področju zdravstvene skrbi glede poročanja o sumu resnih ali nepričakovanih neželenih škodljivih učinkov ter neželenih škodljivih učinkov pri ljudeh.

**▼ B***Člen 73***▼ M1**

Da bi se zagotovil sprejem ustreznih in usklajenih regulatornih odločb glede zdravil za uporabo v veterinarski medicini z dovoljenjem za promet znotraj Skupnosti, upoštevajoč pridobljene informacije o domnevnih neželenih škodljivih učinkih zdravil za uporabo v veterinarski medicini v običajnih razmerah uporabe, morajo države članice vzpostaviti sistem veterinarske farmakovigilance. Sistem se uporablja za zbiranje informacij, ki so koristne za nadzor zdravil za uporabo v veterinarski medicini, s poudarkom na neželenih škodljivih učinkih pri živalih in ljudeh v povezavi z uporabo zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ter za znanstveno ovrednotenje teh informacij.

**▼ B**

Tovrstne informacije je treba primerjati z razpoložljivimi podatki o prodaji in predpisovanju zdravil za uporabo v veterinarski medicini.

**▼ M1**

Države članice zagotovijo, da se vse ustrezne informacije, ki se zberejo v okviru sistema, sporočijo drugim državam članicam in Agenciji. Te informacije se evidentirajo v zbirki podatkov iz točke (k) drugega pododstavka člena 57(1) Uredbe (ES) št.726/2004 in so vedno na voljo vsem državam članicam in, brez odlašanja, javnosti.

**▼ B**

Ta sistem tudi upošteva vse razpoložljive informacije, ki se nanašajo na izostanek pričakovane učinkovitosti, izjemno uporabo, raziskave o veljavnosti karence ter na morebitne okoljske probleme, ki so posledica uporabe zdravila in ki se tolmačijo v skladu s smernicami Komisije iz člena 77(1) in ki imajo lahko vpliv na oceno koristi in tveganj.

**▼ M1***Člen 73a*

Upravljanje sklada, namenjenega dejavnostim v zvezi s farmakovigilanco, delovanje komunikacijskih omrežij in tržni nadzor so pod stalnim nadzorstvom pristojnih organov zato, da bi bila zajamčena njihova neodvisnost.

**▼ B***Člen 74*

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora imeti stalno in neprekinjeno na voljo ustrezno usposobljeno osebo, odgovorno za farmakovigilanco.

**▼ M1**

Ta usposobljena oseba mora imeti stalno prebivališče v Skupnosti in je odgovorna za naslednje.

**▼ B**

- (a) vzpostavitev in vzdrževanje sistema, ki bo zagotavljal, da bodo vsi sumljivi neželeni škodljivi učinki, o katerih so bila podana poročila osebju podjetja, vključno z njegovim vodstvom, zbrana in primerjana, da bi bila na voljo najmanj na enem mestu znotraj Skupnosti;
- (b) pripravo poročil za pristojne organe iz člena 75, v obliki, ki jo določijo ti organi, v skladu s smernicami iz člena 77(1);
- (c) popoln in takojšen odgovor pristojnim organom, kadar zahtevajo, da so posredovane dodatne informacije, potrebne za oceno koristi in tveganj zaradi zdravila za uporabo v veterinarski medicini, vključno s posredovanjem informacij o obsegu prodaje ali izdanih receptov za zadevna zdravila za uporabo v veterinarski medicini;
- (d) zagotavljanje ostalih informacij pristojnim organom, ki so primerna za oceno koristi in tveganj v zvezi z zdravilom za uporabo v vete-

**▼B**

rinarski medicini, kar vključuje ustrezne informacije o študijah o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet.

**▼M1***Člen 75*

1. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom vodi podrobne evidence o vseh domnevnih neželenih škodljivih učinkih, ki se pojavijo bodisi v Skupnosti ali v tretji državi.

Razen v izjemnih okoliščinah, se ti učinki elektronsko sporočijo v obliki poročila v skladu s smernicami iz člena 77(1).

2. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora evidentirati domnevne resne neželene škodljive učinke ter neželene škodljive učinke pri ljudeh v zvezi z uporabo zdravil za uporabo v veterinarski medicini, za katere je izvedel, in o njih takoj, vsekakor pa ne pozneje kakor v 15 dneh po prejemu informacije, poročati pristojnemu organu države članice, na ozemlju katere je do dogodka prišlo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora evidentirati tudi domnevne resne neželene škodljive učinke ter neželene škodljive učinke pri ljudeh v zvezi z uporabo zdravil za uporabo v veterinarski medicini, za katere se lahko utemeljeno pričakuje, da je zanje izvedel, in o njih takoj, vsekakor pa ne pozneje kakor v 15 dneh po prejemu informacije, poročati pristojnemu organu države članice, na ozemlju katere je do dogodka prišlo.

3. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da se vsi domnevni resni neželeni škodljivi učinki, neželeni škodljivi učinki pri ljudeh in vsak domnevni prenos katerega koli povzročitelja bolezni z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini na ozemlju tretje države, nemudoma, vsekakor pa ne pozneje kakor v 15 dneh po prejemu informacije, sporočijo v skladu s smernicami iz člena 77(1), zato da so na voljo Agenciji in pristojnim organom držav članic, v katerih ima zdravilo dovoljenje za promet.

4. Z odstopanjem od odstavkov 2 in 3 mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom – v primeru zdravil za uporabo v veterinarski medicini iz Direktive 87/22/EGS, ki so pridobila dovoljenje za promet po postopkih iz členov 31 in 32 te direktive ter zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki so bila predmet postopkov iz členov 36, 37 in 38 te direktive – dodatno zagotoviti, da se o vseh domnevnih resnih neželenih škodljivih učinkih ter neželenih škodljivih učinkih pri ljudeh, do katerih prihaja znotraj Skupnosti, poroča v obliki, ki je dostopna referenčni državi članici ali pristojnemu organu države članice, ki je imenovan kot referenčna država članica. Referenčna država članica prevzame odgovornost za analizo in spremljanje teh neželenih škodljivih učinkov.

5. Če kot pogoj za izdajo dovoljenja za promet niso bile postavljene drugačne zahteve ali pozneje, kakor določajo smernice iz člena 77(1), je treba poročila o vseh neželenih škodljivih učinkih predložiti pristojnim organom v obliki z zadnjimi podatki dopoljenega rednega poročila o varnosti, bodisi na zahtevo takoj ali vsaj vsakih šest mesecev po izdaji dovoljenja za promet, dokler se zdravilo daje v promet. Z zadnjimi podatki dopolnjena redna poročila o varnosti je treba predložiti bodisi na zahtevo takoj ali vsaj vsakih šest mesecev v prvih dveh letih po začetku dajanja zdravila v promet in enkrat na leto v nadaljnjih dveh letih. Po tem obdobju je treba poročila predložiti v triletnih časovnih presledkih ali na zahtevo takoj.

Z zadnjimi podatki dopolnjeno redno poročilo o varnosti vključuje znanstveno oceno o ravnovesju med koristmi in tveganjem v zvezi z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini.

**▼M5**

6. Komisija lahko sprejme spremembe odstavka 5 ob upoštevanju izkušenj, pridobljenih med njegovim izvajanjem.

**▼ M5**

Ti ukrepi, namenjeni spreminjanju nebitvenih določb te direktive, se sprejmejo v skladu z regulativnim postopkom s pregledom iz člena 89(2a).

**▼ M1**

7. Po izdaji dovoljenja za promet z zdravilom lahko imetnik tega dovoljenja zahteva spremembo obdobja iz odstavka 5 tega člena v skladu s postopkom, določenim z Uredbo Komisije (ES) št. 1084/2003 <sup>(1)</sup>.

8. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ne sme posredovati javnosti informacij, povezanih z zadevami farmakovigilance, glede svojega zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ne da bi predhodno ali hkrati obvestil pristojni organ.

V vsakem primeru mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom zagotoviti, da se te informacije predstavijo objektivno in da niso zavajajoče.

Države članice sprejmejo vse ustrezne ukrepe, da zagotovijo učinkovite, sorazmerne in odvračilne kazni za imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, ki ne izpolnjuje teh obveznosti.

**▼ B***Člen 76***▼ M1**

1. Agencija v sodelovanju z državami članicami in Komisijo vzpostavi mrežo za obdelavo podatkov za lažjo izmenjavo informacij o farmakovigilanci v zvezi z zdravili za uporabo v veterinarski medicini, ki so v prometu v Skupnosti, da omogoči pristojnim organom hkratno uporabo informacij.

**▼ B**

2. Z uporabo mreže, predvidene v prvem odstavku, bodo države članice lahko zagotovile, v skladu s smernicami iz člena 77(1), da bodo poročila o sumljivih resnih neželenih škodljivih učinkih ter neželenih škodljivih učinkih pri ljudeh, do katerih je prišlo na njihovem ozemlju, takoj dostopna agenciji ter drugim državam članicam, vsekakor pa najpozneje v roku 15 koledarskih dni od dneva prijave.

3. Države članice morajo zagotoviti, da bodo poročila o sumljivih neželenih škodljivih učinkih ter neželenih škodljivih učinkih pri ljudeh, do katerih je prišlo na njihovem ozemlju, takoj dostopna imetniku dovoljenja za promet z zdravilom, vsekakor pa najpozneje v roku 15 koledarskih dni od prijave.

*Člen 77*

1. Za olajšanje izmenjave informacij o farmakovigilanci v Skupnosti, mora Komisija, po posvetu agencijo, državami članicami ter zainteresiranimi strankami, izdelati smernice za zbiranje, preverjanje ter predstavitve poročil o neželenih škodljivih učinkih, skupaj s tehničnimi zahtevami za elektronsko izmenjavo informacij o veterinarski farmakovigilanci v skladu z mednarodno sprejeto terminologijo.

**▼ M1**

V skladu s temi smernicami imetnik dovoljenja za promet uporablja mednarodno dogovorjeno izrazje veterinarske medicine pri pošiljanju poročil o neželenih škodljivih učinkih.

Komisija objavi smernice, ki upoštevajo mednarodno usklajevalno delo na področju farmakovigilance.

<sup>(1)</sup> UL L 136, 30.4.2004, str. 1.

**▼B**

2. Za tolmačenje opredelitev iz točk 10 do 16 člena 1 in načel, opisanih pod tem naslovom, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ter pristojni organi, uporabljati podrobne smernice iz odstavka 1.

*Člen 78*

1. Če država članica na osnovi rezultata ovrednotenja podatkov veterinarske farmakovigilance meni, da bi bilo treba dovoljenje za promet z zdravilom preklicati, ukiniti ali spremeniti zato, da bi se omejile indikacije ali dostopnost, spremenili načini dajanja in odmerki, dodalo kontraindikacijo ali dodal nov previdnostni ukrep, mora o tem nemudoma obvestiti agencijo, druge države članice ter imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

**▼M1**

2. Če je treba nujno ukrepati za zaščito zdravja ljudi in živali, lahko zadevna država članica začasno prekliče dovoljenje za promet z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini pod pogojem, da o tem obvesti agencijo, Komisijo ter druge države članice najpozneje naslednji delovni dan.

3. Če Agencija prejme informacije v skladu z odstavkoma 1 ali 2, poda svoje mnenje čim prej in glede na nujnost zadeve.

Komisija lahko na podlagi tega mnenja zahteva od vseh držav članic, v katerih je zdravilo za uporabo v veterinarski medicini v prometu, da nemudoma sprejmejo začasne ukrepe.

Končni ukrepi se sprejmejo v skladu s postopkom iz člena 89(3).

**▼M5***Člen 79*

Komisija sprejme vse spremembe, potrebne za posodobitev členov 72 do 78 zaradi upoštevanja znanstvenega in tehničnega napredka.

Ti ukrepi, namenjeni spreminjanju nebitvenih določb te direktive, se sprejmejo v skladu z regulativnim postopkom s pregledom iz člena 89(2a).

**▼B**

## NASLOV VIII

## NADZOR IN SANKCIJE

*Člen 80***▼M1**

1. Pristojni organ zadevne države članice s ponavljajočimi in če je potrebno, z nenajavljenimi inšpekcijskimi pregledi ter, kadar je to primerno, z zahtevo, da uradni državni laboratorij ali laboratorij, pooblaščen za ta namen, opravi preskuse na vzorcih, zagotovi, da se izpolnjujejo pravne zahteve glede zdravil za uporabo v veterinarski medicini.

Pristojni organ lahko opravi tudi nenajavljene inšpekcijske preglede v prostorih izdelovalcev zdravilnih učinkovin, ki se uporabljajo kot vhodne snovi za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, in v prostorih imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, kadar koli meni, da obstajajo razlogi za dvom o neskladnosti z določbami iz člena 51. Ti inšpekcijski pregledi se lahko opravijo tudi na zahtevo druge države članice, Komisije ali Agencije.

Zaradi preverjanja, ali so podatki, predloženi za pridobitev potrdila o skladnosti, v skladu z monografijami Evropske farmakopeje, lahko standardizacijski organ za nomenklature in merila kakovosti v smislu Konvencije o izdelavi Evropske farmakopeje <sup>(1)</sup> (Evropski direktorat

<sup>(1)</sup> UL L 158, 25.6.2004, str. 19.

**▼ M1**

za kakovost zdravil) zaprosi Komisijo ali Agencijo, da zahteva take inšpekcijske preglede, kadar je zadevna vhodna snov predmet monografije Evropske farmakopeje.

Pristojni organ zadevne države članice lahko opravi inšpekcijske preglede izdelovalcev vhodnih snovi na njihovo zahtevo.

Te preglede opravijo pooblaščen predstavniki pristojnega organa, ki je pooblaščen za:

- (a) pregled obratov za izdelavo ali promet in laboratorijev, ki jih je za opravljanje kontrolnih preskusov iz člena 24 pooblastil imetnik dovoljenja za izdelavo;
- (b) jemanje vzorcev, vključno za neodvisne analize v uradnem kontrolnem laboratoriju za analizo preskušanje zdravil ali laboratoriju, ki je bil za ta namen pooblaščen s strani države članice;
- (c) pregled vseh dokumentov v zvezi s predmetom inšpekcijskega pregleda v skladu z veljavnimi predpisi v državah članicah z dne 9. oktobra 1981, ki omejujejo ta pooblastila glede opisa postopka izdelave;
- (d) inšpekcijski pregled prostorov, evidenc in dokumentov imetnika dovoljenja za promet ali katerih koli podjetij, ki opravljajo dejavnosti iz naslova VII in zlasti iz členov 74 in 75 tega naslova, v imenu imetnika dovoljenja za promet.

**▼ B**

2. Države članice uvedejo ustrezne ukrepe, da bodo postopki izdelave, ki se uporabljajo v izdelavi imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini, popolnoma validirani ter da bo zagotovljena konsistenca med serijami.

**▼ M1**

3. Pooblaščen predstavniki pristojnega organa po vsakem inšpekcijskem pregledu iz odstavka 1 poročajo, ali se spoštujejo načela in smernice dobre proizvodne prakse iz člena 51 ali, kadar je to primerno, zahteve iz naslova VII. Izdelovalec ali imetnik dovoljenja za promet, pri katerem je opravljen pregled, je obveščen o vsebini teh poročil.

4. Brez poseganja v katere koli dogovore, ki so morebiti sklenjeni med Skupnostjo in tretjo državo, lahko država članica, Komisija ali Agencija zahtevajo, da se pri izdelovalcu s sedežem v tretji državi opravijo inšpekcijski pregledi iz odstavka 1.

5. V 90 dneh po inšpekcijskem pregledu iz odstavka 1 se izdelovalcu izda potrdilo o dobri proizvodni praksi, če se s pregledom ugotovi, da zadevni izdelovalec spoštuje načela in smernice dobre proizvodne prakse, kakor je določena v zakonodaji Skupnosti.

V primeru inšpekcijskega pregleda, ki se opravi na zahtevo Evropske farmakopeje, se izda potrdilo o skladnosti z monografijo, če je to primerno.

6. Države članice dajo potrdila o dobri proizvodni praksi, ki so jih izdale, v zbirko podatkov Skupnosti, ki jo upravlja Agencija v imenu Skupnosti.

7. Če izidi inšpekcijskega pregleda iz odstavka 1 pokažejo, da proizvajalec ne spoštuje načel in smernic dobre proizvodne prakse, kakor je določena v zakonodaji Skupnosti, se ta informacija vnese v zbirko podatkov Skupnosti iz člena 6.

**▼ B***Člen 81*

1. Države članice sprejmejo ukrepe, da imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in, kjer je to ustrezno, imetnik dovoljenja za izdelavo, predloži dokazila o opravljenih kontrolnih preskusih zdravila za uporabo v veterinarski medicini in/ali sestavin in vmesnih proizvodov v procesu

**▼B**

izdelave, v skladu z metodami, določenimi za namen dovoljenja za promet z zdravilom.

2. Za izvajanje odstavka 1 lahko države članice zahtevajo, da imetnik dovoljenja za promet z imunološkimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini predloži pristojnim organom kopije vseh poročil o kontroli, ki jih je podpisala usposobljena oseba v skladu s členom 55.

Imetnik dovoljenja za promet z imunološkimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini mora zagotoviti, da bo ustrezno število reprezentativnih vzorcev vsake serije zdravila za uporabo v veterinarski medicini hranjeno na zalogi najmanj do izteka roka uporabnosti ter da bo vzorce na zahtevo lahko nemudoma predložil pristojnim organom.

**▼M1***Člen 82*

1. Če meni, da je to potrebno zaradi zdravja ljudi in živali, lahko država članica zahteva, da imetnik dovoljenja za promet z imunološkim zdravilom za uporabo v veterinarski medicini predloži vzorce vsake serije iz zbirnega vsebnika in/ali zdravila za uporabo v veterinarski medicini v preskušanje uradnemu kontrolnemu laboratoriju za analizo preskušanje zdravil, preden se zdravilo sprost v promet.

2. Na zahtevo pristojnih organov mora imetnik dovoljenja za promet nemudoma predložiti vzorce iz odstavka 1 skupaj s poročili o kontroli iz člena 81(2).

Pristojni organ obvesti vse druge države članice, v katerih ima zdravilo za uporabo v veterinarski medicini dovoljenje za promet, kakor tudi Evropski direktorat za kakovost zdravil o nameravanem pregledu zadevnih serij ali serije.

V teh primerih pristojni organi druge države članice ne uporabijo določb iz odstavka 1.

3. Po preučitvi poročil o kontroli iz člena 81(2) laboratorij, ki je odgovoren za kontrolo, na predloženih vzorcih ponovi vse preskuse, ki jih je opravil izdelovalec na končnem izdelku, v skladu z zadevnimi določbami iz dokumentacije za dovoljenje za promet.

Seznam preskusov, ki naj jih ponovi laboratorij, odgovoren za kontrolo, je omejen na upravičene preskuse, pod pogojem, da zadevne države članice in, če je to primerno, Evropski direktorat za kakovost zdravil, s tem soglašata.

Pri imunoloških zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, dovoljenih po Uredbi (ES) št. 726/2004, se lahko seznam preskusov, ki naj jih opravi kontrolni laboratorij, skrajša šele, ko s tem soglašata Agencija.

4. Vse zadevne države članice priznajo rezultate preskusov.

5. Če Komisija ni obveščena, da je potrebno daljše obdobje za preskuse, države članice zagotovijo, da se ta kontrola dokonča v 60 dneh od prejema vzorcev.

Pristojni organ obvesti druge zadevne države članice, Evropski direktorat za kakovost zdravil, imetnika dovoljenja za promet in, če je to primerno, proizvajalca o rezultatih preskusov v istem roku.

Če pristojni organ ugotovi, da serija zdravila za uporabo v veterinarski medicini ni v skladu s poročilom o kontroli izdelovalca ali s specifikacijami, ki so predložene za izdajo dovoljenja za promet, sprejme vse potrebne ukrepe proti imetniku dovoljenja za promet in proizvajalcu, če je to primerno, ter o tem obvesti druge države članice, v katerih ima zdravilo za uporabo v veterinarski medicini dovoljenje za promet.



**▼ B***Člen 83*

1. ► **M1** Pristojni organi držav članic začasno prekličejo, ukinejo, odvzamejo ali spremenijo dovoljenje za promet, kadar je jasno, da. ◀

**▼ M1**

(a) je ocena o tveganju in koristih v zvezi z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini neugodna glede na pogoje uporabe iz dovoljenja za promet, pri čemer se še posebej upoštevajo zdravje in dobrobit živali ter varnost potrošnikov, če dovoljenje zadeva zdravilo za uporabo v veterinarski medicini za zootehnično uporabo;

**▼ B**

- (b) zdravilo za uporabo v veterinarski medicini nima terapevtskega učinka na živalsko vrsto, ki ji je zdravljenje namenjeno;
- (c) kakovostna in količinska sestava zdravila ni enaka navedeni;
- (d) je priporočena karenca neustrezna in ne zagotavlja, da živila, pridobljena iz zdravljenih živali, ne bodo vsebovala zaostankov, ki bi lahko predstavljali tveganje za zdravje potrošnika;
- (e) se zdravilo za uporabo v veterinarski medicini v prometu ponuja za uporabo, ki je prepovedana z drugimi določili skupnosti;

**▼ M1**

(f) so podatki, podani v dokumentaciji v skladu s členom 12 do 13d in 27, nepravilni;

**▼ B**

(g) kontrolni preskusi iz člena 81(1), niso bili opravljeni.

**▼ M1**

Vendar pa, če je zakonodajni okvir Skupnost v postopku sprejemanja, lahko pristojni organ zavrne izdajo dovoljenja za promet z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, če je to potrebno za zavarovanje javnega zdravja, potrošnikov ali zdravja živali.

**▼ B**

2. ► **M1** Dovoljenje se lahko začasno prekličie, ukine, odvzame ali spremeni, če se ugotovi da. ◀

**▼ M1**

(a) podrobni podatki, ki spremljajo vlogo, kakor je predvideno v členih 12 do 13d, niso bili spremenjeni v skladu s členom 27(1) in (5);

**▼ B**

(b) pristojnim organom niso bile posredovane nove informacije v skladu s členom 27(3).

*Člen 84*

1. Brez poseganja v člen 83, morajo države članice izvesti potrebne ukrepe da bi zagotovile, da se prepove dobavo zdravil za uporabo v veterinarski medicini in da se zadevno zdravilo umakne iz prometa, če:

**▼ M1**

(a) je ocena o tveganju in koristih v zvezi z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini neugodna glede na pogoje uporabe iz dovoljenja za promet, pri čemer se še posebej upoštevajo zdravje in dobrobit živali ter varnost in zdravstvene koristi potrošnikov, če dovoljenje zadeva zdravilo za uporabo v veterinarski medicini za zootehnično uporabo;

**▼ B**

(b) zdravilo za uporabo v veterinarski medicini nima terapevtskega učinka na živalsko vrsto, ki ji je bilo zdravljenje namenjeno;

**▼ B**

- (c) kakovostna in količinska sestava zdravila za uporabo v veterinarski medicini ni enaka navedeni;
  - (d) je priporočena karenca neustrezna, in ne zagotavlja, da živila, pridobljena iz zdravljenih živali, ne bodo vsebovala zaostankov, ki bi lahko predstavljali tveganje za zdravje potrošnika;
  - (e) kontrolni preskusi iz člena 81(1) niso bili opravljeni, ali ni bila izpolnjena kaka druga zahteva ali obveznost iz člena 44(1), ki se nanaša na izdajo dovoljenja za izdelavo.
2. Pristojni organ si lahko pridrži pravico da prepove dobavo in zahteva umik iz prometa samo za oporečne proizvodne serije.

*Člen 85*

1. Pristojni organ države članice mora preklicati ali ukiniti dovoljenje za izdelavo za kategorijo pripravkov ali za vse pripravke, če katera koli od zahtev, ki jih določa člen 45 ni izpolnjena.
2. Poleg ukrepov, predvidenih v členu 84, lahko pristojni organ države članice, bodisi začasno ustavi izdelavo ali uvoz zdravil za uporabo v veterinarski medicini iz tretjih držav, ali prekliče ali ukine dovoljenje za izdelavo za tisto kategorijo pripravkov, ali za vse pripravke v primeru, če niso bila upoštevana določila, ki zadevajo izdelavo ali uvoz iz tretjih držav.

**▼ M1**

3. Države članice prepovejo javno oglaševanje zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki:
  - (a) se v skladu s členom 67 izdajajo samo na veterinarski recept; ali
  - (b) vsebujejo psihotropne droge ali mamila, kot so tiste iz Konvencij Združenih narodov 1961 in 1971.

**▼ B***Člen 86*

Določila tega naslova se morajo nanašati na homeopatska zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

*Člen 87*

Države članice uvedejo ustrezne ukrepe, da bi spodbudile veterinarje in druge zadevne strokovnjake, da poročajo pristojnim organom o neželenih škodljivih učinkih zdravil za uporabo v veterinarski medicini.

## NASLOV IX

## STALNI ODBOR

**▼ M5***Člen 88*

Komisija sprejme vse potrebne spremembe za prilagoditev Priloge I tehničnemu napredku.

Ti ukrepi, namenjeni spreminjanju nebistvenih določb te direktive, se sprejmejo v skladu z regulativnim postopkom s pregledom iz člena 89(2a).

**▼ B***Člen 89*

1. Komisiji pomaga Stalni odbor za zdravila za uporabo v veterinarski medicini za prilagajanja direktiv tehničnemu napredku o odstra-

**▼ B**

nitvi tehničnih ovir za trgovino z zdravili za uporabo v veterinarski medicini v Sektorju zdravil za uporabo v veterinarski medicini (v nadaljnjem besedilu: „stalni odbor“).

**▼ M1**

2. Pri sklicevanju na ta odstavek, se uporabljata člena 5 in 7 Sklepa 1999/468/ES ob upoštevanju določb člena 8 Sklepa.

Obdobje iz člena 5(6) Sklepa 1999/468/ES je tri mesece.

**▼ M5**

2a. Pri sklicevanju na ta odstavek se uporabljata člen 5a(1) do (4) in člen 7 Sklepa 1999/468/ES, ob upoštevanju določb člena 8 Sklepa.

**▼ M1**

3. Pri sklicevanju na ta odstavek, se uporabljata člena 4 in 7 Sklepa 1999/468/ES ob upoštevanju določb člena 8 Sklepa.

Rok iz člena 4(3) Sklepa 1999/468/ES je en mesec.

**▼ M5**

4. Poslovnik stalnega odbora se objavi.

**▼ B**

## NASLOV X

## SPLOŠNE DOLOČBE

**▼ M1***Člen 90*

Države članice sprejmejo vse potrebne ukrepe, da bi si zadevni pristojni organi lahko medsebojno izmenjevali ustrezne informacije, zlasti glede skladnosti z zahtevami, sprejetimi za dovoljenja iz člena 44, za potrdila iz člena 80(5) ali za dovoljenje za promet z zdravili.

Na utemeljeno zahtevo države članice nemudoma pošljejo poročila iz člena 80(3) pristojnim organom druge države članice.

Ugotovitve po inšpekcijskem pregledu iz člena 80(1), ki so ga opravili inšpektorji zadevne države članice, veljajo za Skupnost.

Vendar izjemoma, če zaradi zdravja ljudi in živali država članica ni mogla sprejeti ugotovitev inšpekcijskega pregleda iz člena 80(1), o tem takoj obvesti Komisijo in Agencijo. Agencija obvesti zadevne države članice.

Če je Komisija obveščena o teh resnih razlogih, lahko po posvetovanju z zadevnimi državami članicami zahteva od inšpektorja pristojnega nadzornega organa, da opravi novi pregled; inšpektorja lahko spremljata dva druga inšpektorja iz držav članic, ki ne soglašajo.

**▼ B***Člen 91*

1. Vsaka država članica mora sprejeti ustrezne ukrepe, da bi bila agencija takoj obveščena o odločitvah o dovoljenjih za promet ter o vseh odločitvah, ki se nanašajo na zavrnitev ali umik dovoljenja za promet z zdravilom, razveljavitvi odločitve, zavrnitvi ali ukinitvi dovoljenja za promet z zdravilom, prepovedi dobave ali umiku zdravila iz prometa, skupaj z razlogi, na katerih take odločitve temeljijo.

2. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora nemudoma obvestiti države članice o vseh svojih ukrepih začasno prekinitve prometa z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini ali za umik zdravila iz prometa, skupaj z razlogi za tak ukrep, če to zadeva učinkovitost zdravila za uporabo v veterinarski medicini ali varovanje javnega zdravja. Države članice morajo zagotoviti da bo ta informacija posredovana agenciji.

**▼B**

3. Države članice zagotovijo, da bodo ustrezne mednarodne organizacije nemudoma obveščene o ustreznih informacijah o ukrepih, izvedenih v skladu z odstavkoma 1 in 2, ki lahko vplivajo na varovanje zdravja v tretjih državah, kopijo le-te pa mora prejeti agencija.

*Člen 92*

Države članice se medsebojno obveščajo o vseh potrebnih informacijah za zagotavljanje kakovosti in varnosti homeopatskih zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki se izdelujejo in so v prometu znotraj Skupnosti in še posebno o informacijah iz členov 90 in 91.

*Člen 93*

1. Na zahtevo izdelovalca ali izvoznika zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ali organov tretje države uvoznice, morajo države članice izdati potrdilo, da ima tak izdelovalec dovoljenje za izdelavo. Pri izdaji tovrstnih potrdil se morajo države članice držati naslednjih pogojev:

- (a) morajo se upoštevati prevladujoči upravni predpisi Svetovne zdravstvene organizacije;
- (b) za zdravila za uporabo v veterinarski medicini namenjene izvozu, ki že imajo dovoljenje na svojem ozemlju, morajo dostaviti povzetek glavnih značilnosti zdravila odobrenega v skladu s členom 25, ali v odsotnosti le-tega, enakovreden dokument.

2. Če izdelovalec nima dovoljenja za promet z zdravilom, mora predložiti izjavo pristojnim organom za izdajo potrdila iz prvega odstavka in obrazložiti zakaj takega dovoljenja nima.

*Člen 94*

Vsaka odločitev iz te direktive, ki jo sprejmejo pristojni organi držav članic, se lahko sprejme le na temeljih, ki jih določa ta direktiva in mora vsebovati podrobne razloge na katerih odločitev temelji.

Odločitev se mora posredovati zadevni stranki, ki mora biti istočasno obveščena o pravnih sredstvih, ki so na voljo v skladu z veljavno zakonodajo ter potreben čas za uveljavljanje razpoložljivih pravnih sredstev.

**▼M1**

Odločba o izdaji ali ukinitvi dovoljenja za promet je na voljo javnosti.

*Člen 95*

Države članice ne smejo dovoliti, da bi živila za prehrano ljudi izviralala iz poskusnih živali, razen v primeru, če so pristojni organi določili ustrezno karenco. Karenca:

- (a) mora biti vsaj v skladu s členom 11(2), vključujoč, kadar je to primerno, varnostni faktor, ki odraža naravo preskušane snovi, ali
- (b) če je najvišjo dovoljeno količino zaostankov določila Skupnost v skladu z Uredbo (EGS) št. 2377/90, mora zagotoviti, da se najvišja dovoljena količina zaostankov v živilih ne preseže.

*Člen 95a*

Države članice zagotovijo delovanje sistemov zbiranja za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki niso bila uporabljena ali jim je potekel rok uporabnosti.

*Člen 95b*

Če mora zdravilo za uporabo v veterinarski medicini pridobiti dovoljenje v skladu z Uredbo (ES) št. 726/2004 in če se Znanstveni odbor v svojem mnenju sklicuje na priporočene pogoje ali omejitve glede varne

**▼ M1**

in učinkovite uporabe zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz člena 34(4)(d) te uredbe, se sprejme sklep, ki je naslovljen na države članice v skladu s postopkom iz členov 37 in 38 te direktive, zaradi uresničitve teh pogojev ali omejitev.

**▼ B**

## NASLOV XI

**KONČNE DOLOČBE***Člen 96*

Direktive 81/851/EGS, 81/852/EGS, 90/677/EGS ter 92/74/EGS iz dela A Priloge II se razveljavijo, brez poseganja v dolžnosti držav članic glede rokov za prenos, kakor je določeno v delu B Priloge II.

Sklicevanja na navedene razveljavljene direktive se razumejo kakor sklicevanja na to direktivo in jih je treba brati v povezavi s korelacijsko tabelo iz Priloge III:

*Člen 97*

Ta direktiva začne veljati dvajseti dan po objavi v *Uradnem listu Evropskih skupnosti*.

*Člen 98*

Ta direktiva je naslovljena na države članice.

▼ M2

## PRILOGA I

**KEMIJSKI, FARMACEVTSKI IN ANALITSKI STANDARDI, PRESKUSI VARNOSTI IN OSTANKOV, PREDKLINIČNI IN KLINIČNI PRESKUSI ZA PRESKUŠANJE ZDRAVIL ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI**

## KAZALO

## UVOD IN SPLOŠNA NAČELA

## NASLOV I

ZAHTEVE ZA ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI, RAZEN ZA IMUNOLOŠKA ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

- DEL 1:           POVZETEK VLOGE
- A. UPRAVNE INFORMACIJE
  - B. POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO
  - C. PODROBNI IN KRITIČNI POVZETKI
- DEL 2:           FARMACEVTSKE (FIZIKALNO-KEMIJSKE, BIOLOŠKE ALI MIKROBIOLOŠKE INFORMACIJE (KAKOVOST))
- Temeljna načela in zahteve
- A.    PODROBNI PODATKI O KAKOVOSTNI IN KOLIČINSKI SESTAVI ZDRAVILA
    - 1.    Podrobni podatki o kakovostni sestavi
    - 2.    Običajna terminologija
    - 3.    Podrobni podatki o količinski sestavi
    - 4.    Farmacevtski razvoj
  - B.    OPIS POSTOPKA IZDELAVE
  - C.    KONTROLA VHODNIH SNOVI
    - 1.    Splošne zahteve
      - 1.1   Zdravilne učinkovine
        - 1.1.1 Zdravilne učinkovine, navedene v farmakopejah
        - 1.1.2 Zdravilne učinkovine, ki niso navedene v farmakopejah
        - 1.1.3 Fizikalno-kemijske lastnosti, ki lahko vplivajo na biološko uporabnost
      - 1.2   Pomožne snovi
      - 1.3   Sistem zapiranja vsebnika
        - 1.3.1 Zdravilna učinkovina
        - 1.3.2 Končno zdravilo
      - 1.4   Snovi biološkega izvora
  - D.    KONTROLNI PRESKUSI, KI SE IZVAJAJO V VMESNIH STOPNJAH POSTOPKA IZDELAVE
  - E.    PRESKUSI KONČNEGA ZDRAVILA
    - 1.    Splošne lastnosti končnega zdravila
    - 2.    Identifikacija in določanje vsebnosti zdravilnih učinkovin
    - 3.    Identifikacija in določanje vsebnosti pomožnih snovi
    - 4.    Preskusi varnosti
  - F.    PRESKUS STABILNOSTI
    - 1.    Zdravilne učinkovine
    - 2.    Končno zdravilo
  - G.    DRUGE INFORMACIJE

▼ M2

- DEL 3:           PRESKUSI VARNOSTI IN OSTANKOV
- A.    Preskusi varnosti
- POGLAVJE I:  IZVAJANJE PRESKUSOV
1.    Natančna identifikacija zdravila in njegovih zdravilnih učinkovin
  2.    Farmakologija
    - 2.1.  Farmakodinamika
    - 2.2.  Farmakokinetika
  3.    Toksikologija
    - 3.1.  Toksičnost enkratnih odmerkov
    - 3.2.  Toksičnost pri večkratnih odmerkih
    - 3.3.  Toleranca pri ciljni vrsti
    - 3.4.  Toksičnost za razmnoževanje, vključno s toksičnostjo za razvoj
      - 3.4.1. *Študija učinkov na razmnoževanje*
      - 3.4.2. *Študija razvojne toksičnosti*
    - 3.5.  Genotoksičnost
    - 3.6.  Rakotvornost
    - 3.7.  Izjeme
  4.    Druge zahteve
    - 4.1.  Posebne študije
    - 4.2.  Mikrobiološke lastnosti ostankov
      - 4.2.1. *Mogoči učinki na črevesno floro človeka*
      - 4.2.2. *Mogoči učinki na mikroorganizme, ki se uporabljajo v industrijski predelavi živil*
    - 4.3.  Ugotovitve pri ljudeh
    - 4.4.  Razvoj odpornosti
  5.    Varnost uporabnikov
  6.    Ocena tveganja za okolje
    - 6.1.  Ocena tveganja za okolje za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki ne vsebujejo gensko spremenjenih organizmov ali niso iz njih sestavljena
    - 6.2.  Ocena tveganja za okolje za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo gensko spremenjene organizme ali so iz njih sestavljena
- POGLAVJE II:  PREDLOŽITEV PODROBNIH PODATKOV IN DOKUMENTACIJE
- B.    Preskusi ostankov
- POGLAVJE I:  IZVAJANJE PRESKUSOV
1.    Uvod
  2.    Presnova in kinetika ostankov
    - 2.1.  Farmakokinetika (absorpcija, porazdelitev, presnova, izločanje)
    - 2.2.  Izločanje ostankov
  3.    Analitska metoda za ostanke
- POGLAVJE II:  PREDLOŽITEV PODROBNIH PODATKOV IN DOKUMENTOV
1.    Identifikacija zdravila
- DEL 4:           PREDKLINIČNA IN KLINIČNA PRESKUŠANJA
- POGLAVJE I:  PREDKLINIČNE ZAHTEVE
- A.    Farmakologija

▼ M2

- A.1. Farmakodinamika
- A.2. Razvoj odpornosti
- A.3. Farmakokinetika
- B. Toleranca pri ciljnih živalskih vrstah

## POGLAVJE II: KLINIČNE ZAHTEVE

- 1. Splošna načela
- 2. Izvajanje kliničnih preskušanj

## POGLAVJE III: PODROBNI PODATKI IN DOKUMENTI

- 1. Rezultati predkliničnih preskušanj
- 2. Rezultati kliničnih preskušanj

## NASLOV II

## ZAHTEVE ZA IMUNOLOŠKA ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

## DEL 1: POVZETEK VLOGE

- A. UPRAVNE INFORMACIJE
- B. POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO
- C. PODROBNI IN KRITIČNI POVZETKI

## DEL 2: KEMIJSKE, FARMACEVTSKE IN BIOLOŠKE/MIKROBIOLOŠKE INFORMACIJE (KAKOVOST)

- A. PODROBNI PODATKI O KAKOVOSTNI IN KOLIČINSKI SESTAVI ZDRAVILA
  - 1. Podrobni podatki o kakovostni sestavi
  - 2. „Običajna terminologija“
  - 3. Podrobni podatki o količinski sestavi
  - 4. Razvoj zdravila
- B. OPIS POSTOPKA IZDELAVE
- C. IZDELAVA IN KONTROLA VHODNIH SNOVI
  - 1. Vhodne snovi, navedene v farmakopejah
  - 2. Vhodne snovi, ki niso navedene v farmakopeji
    - 2.1. Vhodne snovi biološkega izvora
    - 2.2. Vhodne snovi nebiološkega izvora
- D. KONTROLNI PRESKUSI MED POSTOPKOM IZDELAVE
- E. KONTROLNI PRESKUSI KONČNEGA ZDRAVILA
  - 1. Splošne lastnosti končnega zdravila
  - 2. Identifikacija zdravilnih učinkovin
  - 3. Titer ali potencia serije
  - 4. Identifikacija in določanje vsebnosti dodatkov
  - 5. Identifikacija in določanje vsebnosti pomožnih snovi
  - 6. Preskusi varnosti
  - 7. Preskus sterilnosti in čistosti
  - 8. Režidualna vlaga
  - 9. Inaktivacija
- F. KONSISTENTNOST MED SERIJAMI
- G. PRESKUSI STABILNOSTI
- H. DRUGE INFORMACIJE

## DEL 3: PRESKUSI VARNOSTI

- A. UVOD IN SPLOŠNE ZAHTEVE
- B. LABORATORIJSKI PRESKUSI



▼ M2

1. Varnost dajanja enega odmerka
2. Varnost enkratnega dajanja zdravila v prevelikem odmerku
3. Varnost pri ponovljenem dajanju enega odmerka
4. Pregled sposobnosti razmnoževanja
5. Pregled imunoloških funkcij
6. Posebne zahteve za živa cepiva
  - 6.1. Širjenje seva cepiva
  - 6.2. Razširitev v cepljeni živali
  - 6.3. Vračanje virulence oslabljenega cepiva
  - 6.4. Biološke lastnosti seva cepiva
  - 6.5. Rekombinacija ali genomske preureditve sevov
7. Varnost uporabnikov
8. Študija ostankov
9. Medsebojni vplivi
- C. TERENSKÉ ŠTUDIJE
- D. OCENA TVEGANJA ZA OKOLJE
- E. OCENA, POTREBNA ZA ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI, KI VSEBUJEJO GENSKO SPREMENJENE ORGANIZME ALI SO IZ NJIH SESTAVLJENA

## DEL 4: PRESKUSI UČINKOVITOSTI

## POGLAVJE I

1. Splošna načela
2. Izvedba preskušanj

## POGLAVJE II

- A. Splošne zahteve
- B. Laboratorijska preskušanja
- C. Terenska preskušanja

## DEL 5: PODROBNI PODATKI IN DOKUMENTI

- A. UVOD
- B. LABORATORIJSKE ŠTUDIJE
- C. TERENSKÉ ŠTUDIJE

## DEL 6: BIBLIOGRAFSKA SKLICEVANJA

## NASLOV III

## ZAHEVE ZA POSEBNE VLOGE ZA PRIDOBITEV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

1. Generična zdravila za uporabo v veterinarski medicini
2. Podobna biološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini
3. Dobro uveljavljena uporaba v veterinarski medicini
4. Kombinacija zdravil za uporabo v veterinarski medicini
5. Vloge s soglasjem
6. Dokumentacija za vloge v izjemnih okoliščinah
7. Mešane vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom

## NASLOV IV

## ZAHEVE ZA VLOGE ZA PRIDOBITEV DOVOLJENJA ZA PROMET ZA POSEBNA ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

1. IMUNOLOŠKA ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI
2. HOMEOPATSKA ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

▼ M2

## UVOD IN SPLOŠNA NAČELA

- (1) Podrobni podatki in dokumenti, ki spremljajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v skladu s členom 12 in členom 13d, se predložijo v skladu z zahtevami iz te priloge ter ob upoštevanju navodil, ki jih je Komisija objavila v *Pravilih, ki urejajo zdravila v Evropski uniji*, zvezek 6 B, Obvestilo vlagateljem, Zdravila za uporabo v veterinarski medicini, Predložitev in vsebina vloge.
- (2) Pri pripravi vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom predlagatelj upošteva trenutno raven znanja na področju veterinarske medicine in znanstvene smernice glede kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki jih je objavila Evropska agencija za zdravila (Agencija), in druge farmacevtske smernice Skupnosti, ki jih je Komisija objavila v različnih zvezkih *Pravil, ki urejajo zdravila v Evropski uniji*.
- (3) Za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, razen imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini, se v zvezi s (farmacevtskim) delom vloge o kakovosti (fizikalno-kemijski, biološki in mikrobiološki preskusi) uporabljajo vse ustrezne monografije, vključno s splošnimi monografijami in splošnimi poglavji *Evropske farmakopeje*. Za imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini se za del vloge o kakovosti, varnosti in učinkovitosti uporabljajo vse monografije, vključno s splošnimi monografijami in splošnimi poglavji *Evropske farmakopeje*.
- (4) Postopek izdelave izpolnjuje zahteve iz Direktive Komisije 91/412/EGS <sup>(1)</sup> o določitvi načel in smernic dobre proizvodne prakse za zdravila za uporabo v veterinarski medicini ter je v skladu z načeli in smernicami dobre proizvodne prakse, ki jih je Komisija objavila v zvezku 4 *Pravil, ki urejajo zdravila v Evropski uniji*.
- (5) V vlogo se vključijo vse ugodne in neugodne informacije, ki so pomembne za oceno zadevnega zdravila za uporabo v veterinarski medicini. Še zlasti se predložijo vsi pomembni podatki za vsak nedokončan ali opuščen preskus ali preskušanje v zvezi z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini.
- (6) Farmakološki in toksikološki preskusi ter preskusi ostankov in varnosti se izvedejo v skladu z določbami dobre laboratorijske prakse (DLP) iz Direktive 2004/10/ES Evropskega parlamenta in Sveta <sup>(2)</sup> in Direktive 2004/9/ES <sup>(3)</sup> Evropskega Parlamenta in Sveta.
- (7) Države članice zagotovijo, da se vsi poskusi na živalih izvajajo v skladu z Direktivo Sveta 86/609/EGS <sup>(4)</sup>.
- (8) Za spremljanje ocene razmerja med koristjo in tveganjem se pristojnemu organu predložijo vse nove informacije, ki niso v prvotni vlogi, ter vse informacije o farmakovigilanci. Po izdaji dovoljenja za promet z zdravilom se zahteva za kakršno koli spremembo dokumentacije odobrenih zdravil za uporabo v veterinarski medicini, kakor so opredeljena v členu 1 Uredbe Komisije (ES) št. 1084/2003 <sup>(5)</sup> in členu 1 Uredbe Komisije (ES) št. 1085/2003 <sup>(6)</sup>, predloži pristojnim organom v skladu z navedenima uredbama.
- (9) Vloga vključuje oceno tveganja za okolje v zvezi s sproščanjem zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo gensko spremenjene organizme (GSO) ali so iz njih sestavljena v smislu člena 2 Direktive 2001/18/ES <sup>(7)</sup> Evropskega parlamenta in Sveta. Informacije se predložijo v skladu z določbami Direktive 2001/18/ES in Uredbe (ES) št. 726/2004 Evropskega parlamenta in Sveta <sup>(8)</sup> in ob upoštevanju dokumentov o smernicah, ki jih je objavila Komisija.
- (10) Pri vlogah za pridobitev dovoljenja za promet z zdravili za uporabo v veterinarski medicini, namenjenimi živalskim vrstam in indikacijam, ki predstavljajo manjše tržne sektorje, se lahko uporabi prožnejši pristop. V teh primerih je treba upoštevati ustrezne znanstvene smernice in/ali znanstvene predloge.

<sup>(1)</sup> UL L 228, 17.8.1991, str. 70.

<sup>(2)</sup> UL L 50, 20.2.2004, str. 44.

<sup>(3)</sup> UL L 50, 20.2.2004, str. 28.

<sup>(4)</sup> UL L 358, 18.12.1986, str. 1.

<sup>(5)</sup> UL L 159, 27.6.2003, str. 1.

<sup>(6)</sup> UL L 159, 27.6.2003, str. 24.

<sup>(7)</sup> UL L 106, 17.4.2001, str. 1.

<sup>(8)</sup> UL L 136, 30.4.2004, str. 1.

▼ **M2**

Ta priloga je razdeljena na štiri dele:

v naslovu I so opisane standardne zahteve za vloge za pridobitev dovoljenj za promet z zdravili za uporabo v veterinarski medicini, razen imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini.

V naslovu II so opisane standardne zahteve za vloge za pridobitev dovoljenja za promet z imunološkimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini.

V naslovu III so opisane posebne vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom in posebne zahteve.

V naslovu IV so opisane zahteve za vloge za pridobitev dovoljenja za promet s posebnimi vrstami zdravil za uporabo v veterinarski medicini.

## NASLOV I

### **ZAHETEVE ZA ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI, RAZEN ZA IMUNOLOŠKA ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI**

Naslednje zahteve se uporabljajo za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, razen za imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini, razen kadar je drugače določeno v naslovu III.

#### DEL 1: *POVZETEK VLOGE*

##### A. UPRAVNE INFORMACIJE

Zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, na katerega se nanaša vloga, se identificira s svojim imenom, imeni zdravilnih učinkovin, jakostjo, farmacevtsko obliko, načinom in metodo dajanja (glej člen 12(3)(f) Direktive) ter opisom končnega pakiranja zdravila, vključno z ovojnino, oznakami in navodilom za uporabo (glej člen 12(3)(l) Direktive).

Predložijo se ime in naslov predlagatelja, ime in naslov izdelovalcev in obratov, vključenih v različne stopnje izdelave, preskušanja in sproščanja (vključno z izdelovalcem končnega zdravila ter izdelovalci zdravilnih učinkovin), ter, kadar je potrebno, ime in naslov uvoznika.

Predlagatelj navede število in naslove zvezkov dokumentacije, ki je priložena vlogi, ter kateri vzorci, če ti obstajajo, so priloženi.

K upravnim informacijam se priloži dokument, ki dokazuje, da izdelovalec ima dovoljenje za izdelavo zadevnih zdravil za uporabo v veterinarski medicini, opredeljenih v členu 44, seznam držav, v katerih je bilo dovoljenje izdano, kopije vseh povzetkov glavnih značilnosti zdravila v skladu s členom 14, kot so ga odobrile države članice, ter seznam držav, v katerih je bila vloga vložena ali zavrnjena.

##### B. POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Predlagatelj predlaga povzetek glavnih značilnosti zdravila v skladu s členom 14 te direktive.

Predlagano besedilo oznake na stični in zunanji ovojnini ter navodilo za uporabo, kadar je zahtevano v skladu s členom 61, se pripravi v skladu z naslovom V te direktive. Poleg tega predlagatelj predloži enega ali več vzorcev ali osnutkov končnih pakiranj zdravila za uporabo v veterinarski medicini v vsaj enem uradnem jeziku Evropske unije; osnutek je lahko črno-bel in v elektronski obliki, kadar je bilo pridobljeno dovoljenje pristojnega organa.

##### C. PODROBNI IN KRITIČNI POVZETKI

V skladu s členom 12(3) se predložijo podrobni in kritični povzetki rezultatov farmacevtskih (fizikalno-kemijskih, bioloških ali mikrobioloških) preskusov, preskusov varnosti in ostankov, predkliničnih in kliničnih preskušanj ter preskusov, ki ocenjujejo mogoča tveganja zdravila za uporabo v veterinarski medicini za okolje.

Vsak podroben in kritičen povzetek se pripravi ob upoštevanju trenutnih znanstvenih spoznanj ob predložitvi vloge. Povzetek vsebuje oceno raznih preskusov in preskušanj iz vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom ter obravnava vse točke v zvezi z oceno kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravila za

▼ **M2**

uporabo v veterinarski medicini. V njem se navedejo podrobni rezultati predloženih preskusov in preskušanj ter natančna bibliografska sklicevanja.

Vsi pomembni podatki se povzamejo v dodatku, če je le mogoče v obliki tabel ali grafov. Podrobni in kritični povzetki ter dodatki vsebujejo natančna sklicevanja na informacije, ki jih vsebuje glavna dokumentacija.

Podrobni in kritični povzetki se podpišejo in datirajo ter priložijo se informacije o izobrazbi, usposabljanju ter poklicnih izkušnjah izvedenca. Z izjavo se opredeli tudi poslovna povezava med izvedencem in predlagateljem.

Kadar je zdravilna učinkovina vključena v zdravilo za uporabo v humani medicini, odobreno v skladu z zahtevami iz Priloge I k Direktivi 2001/83/ES Evropskega parlamenta in Sveta <sup>(1)</sup>, se lahko celoten povzetek o kakovosti zdravila iz modula 2 oddelka 2.3 navedene priloge nadomesti s povzetkom dokumentacije o zdravilni učinkovini ali zdravilu, kakor je primerno.

Kadar je pristojni organ javno objavil, da se lahko kemijske, farmacevtske in biološke/mikrobiološke informacije končnega zdravila vključijo v vlogo v obliki skupnega tehničnega dokumenta (STD), se lahko podroben in kritičen povzetek rezultatov farmacevtskih preskusov predloži v obliki celotnega povzetka o kakovosti zdravila.

Pri vlogi za zdravilo, ki je namenjeno živalskim vrstam ali indikacijam, ki predstavljajo manjše tržne sektorje, se lahko celoten povzetek o kakovosti zdravila uporabi brez predhodnega dovoljenja pristojnega organa.

**DEL 2: FARMACEVTSKE (FIZIKALNO-KEMIJSKE, BIOLOŠKE ALI MIKROBIOLOŠKE INFORMACIJE (KAKOVOST))**

#### **Temeljna načela in zahteve**

Podrobni podatki in dokumenti, ki se priložijo vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v skladu s prvo alineo člena 12(3)(j), se predložijo v skladu s spodaj navedenimi zahtevami.

Za zdravilne učinkovine in končna zdravila za uporabo v veterinarski medicini se poleg farmacevtskih (fizikalno-kemijskih, bioloških ali mikrobioloških) podatkov navedejo informacije o postopku izdelave, lastnostih in značilnostih, postopkih in zahtevah za nadzor kakovosti, stabilnosti ter opis sestave, razvoja in pakiranja zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

Uporabljajo se vse monografije, vključno s splošnimi monografijami in splošnimi poglavji iz *Evropske farmakopeje* ali, kadar ta ne obstaja, farmakopeje države članice.

Vsi postopki preskušanja izpolnjujejo merila za analizo in nadzor kakovosti vhodnih snovi in končnih zdravil ter upoštevajo uveljavljene smernice in zahteve. Predložijo se rezultati potrjenih študij.

Vsi postopki preskušanja se opišejo natančno, da se lahko ponovijo v kontrolnih preskusih, ki jih lahko zahteva pristojni organ; ustrezno podrobno se opišejo kakršne koli posebne naprave in oprema, po možnosti s shemo. Dodajo se formule laboratorijskih reagentov in po potrebi metoda priprave. Pri postopkih preskušanja, vključenih v *Evropsko farmakopejo* ali farmakopejo države članice, se lahko ta opis nadomesti s podrobnim sklicem na zadevno farmakopejo.

Kadar je ustrezno, se uporablja kemijska in biološka referenčna snov iz *Evropske farmakopeje*. Kadar se uporabijo drugi referenčni pripravki in standardi, se opredelijo in podrobno opišejo.

Kadar je zdravilna učinkovina vključena v zdravilo za uporabo v humani medicini, odobreno v skladu z zahtevami iz Priloge I k Direktivi 2001/83/ES, lahko kemijske, farmacevtske in biološke/mikrobiološke informacije iz modula 3 navedene direktive nadomestijo dokumentacijo o zdravilni učinkovini ali končnem zdravilu, kakor je primerno.

Kemijske, farmacevtske in biološke/mikrobiološke informacije o zdravilni učinkovini ali končnem zdravilu se lahko vključijo v dokumentacijo v obliki skupnega tehničnega dokumenta le, kadar je pristojni organ javno objavil to možnost.

Pri vlogi za zdravilo, ki je namenjeno živalskim vrstam ali indikacijam, ki predstavljajo manjše tržne sektorje, se lahko oblika skupnega tehničnega dokumenta uporabi brez predhodnega dovoljenja pristojnega organa.

<sup>(1)</sup> UL L 311, 28.11.2001, str. 67.

▼ **M2****A. PODROBNI PODATKI O KAKOVOSTNI IN KOLIČINSKI SESTAVI ZDRAVILA****1. Podrobni podatki o kakovostni sestavi**

„Podrobni podatki o kakovostni sestavi“ vseh sestavin zdravila pomenijo navedbo ali opis:

- zdravilnih učinkovin,
- sestavin pomožnih snovi, ne glede na lastnosti ali uporabljeno količino, vključno z barvili, konzervansi, dodatki, stabilizatorji, zgoščevalci, emulgatorji, snovmi za izboljšanje okusa in aromami,
- sestavin, ki jih žival zaužije ali se kako drugače dajejo živalim, ki jih vsebuje zunanji del zdravil za uporabo v veterinarski medicini – kapsul, želatinskih kapsul.

Ti podrobni podatki se dopolnijo z vsemi ustreznimi podatki o zunanji ovojnini in po potrebi sekundarni ovojnini in, kadar je to primerno, načinu zapiranja ovojnine, ter podatki o pripomočkih, s katerimi se zdravilo uporablja ali daje in bodo priloženi zdravilu.

**2. Običajna terminologija**

„Običajna terminologija“, ki se uporablja pri opisovanju sestavin zdravil za uporabo v veterinarski medicini, pomeni ne glede na uporabo drugih določb člena 12(3)(c):

- pri sestavinah, ki so navedene v *Evropski farmakopeji* ali, kadar ta ne obstaja, farmakopeji ene od držav članic, glavni naslov v zadevni monografiji s sklicem na zadevno farmakopejo,
- pri drugih sestavinah mednarodno nelastniško ime (INN), ki ga priporoča Svetovna zdravstvena organizacija, ki ga lahko spremlja drugo nelastniško ime, ali če tega ni, natančna znanstvena oznaka, pri sestavinah, ki nimajo mednarodnega nelastniškega imena ali natančne znanstvene oznake, se opiše način priprave in navedejo sestavine, iz katerih so bile pripravljene in dopolnjene, ter, kadar je to potrebno, drugi ustrezní podatki,
- barvila s kodami iz Direktive Sveta 78/25/EGS <sup>(1)</sup> se označijo s kodo „E“.

**3. Podrobni podatki o količinski sestavi**

3.1 Za „podrobne podatke o količinski sestavi“ vseh zdravilnih učinkovin v zdravilu za uporabo v veterinarski medicini je treba glede na zadevno farmacevtsko obliko za vsako zdravilno učinkovino navesti maso ali število enot biološke aktivnosti na enoto odmerka ali enoto mase ali volumna.

Enote biološke aktivnosti se uporabljajo za snovi, ki jih ni mogoče kemijsko opredeliti. Kadar je Svetovna zdravstvena organizacija opredelila mednarodno enoto biološke aktivnosti, se ta uporablja. Kadar mednarodna enota ni opredeljena, se enote biološke aktivnosti izrazijo tako, da nedvoumno izražajo aktivnost učinkovin s pomočjo enot *Evropske farmakopeje*, kadar je to primerno.

Kadar koli je mogoče, se označi biološka aktivnost na enoto mase ali volumna. Ti podatki se dopolnijo:

- pri pripravkih z enkratnim odmerkom z maso ali z enotami biološke aktivnosti za vsako zdravilno učinkovino v enem vsebniku, ob upoštevanju uporabnega volumna zdravila po rekonstituciji, kadar je primerno,
- pri zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki se dajejo po kapljicah, z maso ali enotami biološke aktivnosti za vsako zdravilno učinkovino, ki jo vsebuje kapljica ali tako število kapljic, ki ustreza 1 ml ali 1 g pripravka,
- pri sirupih, emulzijah, granulatih ter drugih farmacevtskih oblikah, ki se dajejo v odmerjenih količinah, z maso ali enotami biološke aktivnosti za vsako zdravilno učinkovino na odmerjeno količino.

3.2 Za zdravilne učinkovine, ki so prisotne v obliki spojin ali derivatov, se količina izrazi s celotno maso, in če je potrebno ali ustrezno, z maso aktivnega dela ali delov molekule.

3.3 Pri zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo zdravilno učinkovino, ki je prvič predmet vloge za pridobitev dovoljenja za promet z

<sup>(1)</sup> UL L 11, 14.1.1978, str. 18.

▼ **M2**

zdravilom v kateri koli državi članici, se količina zdravilne učinkovine, ki je sol ali hidrat, sistematično izrazi z maso aktivnega dela ali delov molekule. Pri vseh zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki pozneje pridobijo dovoljenje za promet v državah članicah, se količinska sestava za isto zdravilno učinkovino izrazi na enak način.

**4. Farmaceutski razvoj**

Predloži se obrazložitev izbire sestave, sestavin, stične ovojnine, mogočih nadaljnjih ovojnin, zunanje ovojnine, če je ustrezno, predvidene funkcije pomožnih snovi v končnem zdravilu in postopka izdelave končnega zdravila. Obrazložitev se podpre z znanstvenimi podatki o farmacevtskem razvoju. Navede in obrazloži se presežek. Dokaže se, da mikrobiološke lastnosti (mikrobiološka čistost in protimikrobna aktivnost) in navodila za uporabo ustrezajo predvideni uporabi zdravila za uporabo v veterinarski medicini, kakor je opredeljeno v vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom.

**B. OPIS POSTOPKA IZDELAVE**

Navedejo se ime, naslov in odgovornost vsakega izdelovalca ter vsak predlagan obrat izdelave ali objekt, vključen v izdelavo in preskušanje.

Opis postopka izdelave, ki spremlja vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v skladu z členom 12(3)(d), se pripravi tako, da podaja ustrezen strnjen pregled značilnosti uporabljenih postopkov.

V ta namen opis vsebuje najmanj:

- navedbo različnih stopenj izdelave tako, da se lahko pripravi ocena, ali bi uporabljeni postopek pri izdelavi farmacevtske oblike lahko povzročil neželjeno spremembo sestavin,
- v primeru neprekinjene izdelave podrobne podatke o izvajanih varnostnih ukrepih, ki zagotavljajo homogenost končnega zdravila,
- dejansko proizvodno formulo, s podrobnimi podatki o količini vseh uporabljenih snovi, količini pomožnih snovi ali s približnimi navedki, če tako zahteva farmacevtska oblika, navedbo vsake snovi, ki se lahko med postopkom izdelave izgubi, ter navedbo in obrazložitev kakršnega koli presežka,
- navedbo stopenj izdelave, pri katerih se opravi vzorčenje za kontrolne preskuse med izdelavo, in uporabljenih omejitev, kadar drugi podatki v dokumentih, ki spremljajo vlogo, kažejo, da so takšni preskusi potrebni za nadzor kakovosti končnega zdravila,
- eksperimentalne študije, ki potrjujejo postopek izdelave, in po potrebi shemo postopka potrditve za serije obsega proizvodnje,
- pri sterilnih zdravilih, kadar se uporabljajo standardne sterilizacijske razmere, ki niso navedene v farmakopeji, podrobne podatke o uporabljenih postopkih sterilizacije in/ali postopkih asepse.

**C. KONTROLA VHODNIH SNOVI****1. Splošne zahteve**

V tem odstavku so „vhodne snovi“ vse sestavine zdravila za uporabo v veterinarski medicini in po potrebi sestavine njegovega vsebnika, vključno s sistemom zapiranja, kakor je navedeno v točki I oddelka A zgoraj.

V vlogi se navedejo specifikacije in informacije o preskusih, ki se izvajajo za nadzor kakovosti vseh serij vhodnih snovi.

Rutinski preskusi, ki se izvajajo za vsako serijo vhodnih snovi, morajo biti taki, kot so bili navedeni v vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom. Če se uporabljajo še preskusi, ki niso navedeni v farmakopeji, se predložijo dokazi, da vhodne snovi izpolnjujejo zahteve glede kakovosti iz navedene farmakopeje.

Kadar je Evropska direkcija za kakovost zdravil in zdravstva za vhodno snov, zdravilno učinkovino ali pomožno snov izdala certifikat o ustreznosti, je ta certifikat sklic na ustrezno monografijo *Evropske farmakopeje*.

Kadar se uporabi sklic na certifikat o ustreznosti, izdelovalec pisno zagotovi predlagatelju, da se postopek izdelave ni spremenil od izdaje certifikata o ustreznosti s strani Evropske direkcije za kakovost zdravil in zdravstva.

▼ **M2**

Za vhodne snovi se predloži certifikat o analizi, da se potrdi izpolnjevanje opredeljenih specifikacij.

1.1 *Zdravilne učinkovine*

Navedejo se ime, naslov in odgovornost vsakega izdelovalca in vsak predlagan obrat izdelave ali objekt, vključen v izdelavo in preskušanje.

Za dobro opredeljeno zdravilno učinkovino lahko proizvajalec zdravilne učinkovine ali predlagatelj uredi, da izdelovalec zdravilne učinkovine v ločenem dokumentu neposredno pristojnemu organu predloži naslednje informacije kot glavno datoteko o zdravilni učinkovini:

- (a) podroben opis postopka izdelave;
- (b) opis nadzora kakovosti med izdelavo;
- (c) opis postopka potrditve.

V tem primeru izdelovalec zagotovi predlagatelju vse potrebne podatke, ki bi lahko bili potrebni pri prevzemanju odgovornosti za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini. Izdelovalec predlagatelju pisno potrdi, da zagotavlja konsistentnost med serijami ter da ne bo spreminjal postopka izdelave ali specifikacij brez obvestila predlagatelja. Dokumenti in podrobni podatki, ki podpirajo vlogo za takšno spremembo, se predložijo pristojnim organom; navedeni dokumenti in podrobni podatki se predložijo predlagatelju, kadar zadevajo njegovo vlogo pri glavni datoteki o zdravilni učinkovini.

Kadar certifikat o ustreznosti zdravilne učinkovine ni na voljo, se predložijo informacije o načinu izdelave, nadzoru kakovosti, nečistočah ter dokazi o molekularni strukturi.

1. Informacije o postopku izdelave vključujejo opis postopka izdelave zdravilne učinkovine, ki je zaveza predlagatelja za izdelavo zdravilne učinkovine. Navede se seznam vseh snovi, potrebnih za izdelavo zdravilnih učinkovin, ter opredeli, na kateri stopnji postopka se posamezne snovi uporabljajo. Predložijo se informacije o kakovosti in kontroli teh snovi. Navedejo se informacije, ki dokazujejo, da snovi izpolnjujejo standarde, ustrezne za predvideno uporabo.
2. Informacije o nadzoru kakovosti vključujejo preskuse (vključno s preskusi sprejemljivosti), izvedene pri vsaki pomembni stopnji, informacije o kakovosti in kontroli vmesnih stopenj ter študije postopka potrditve in/ali ocenjevanja, kakor je primerno. Vključujejo tudi podatke o potrditvi analitskih metod, ki se uporabljajo za zdravilno učinkovino, kakor je primerno.
3. V informacijah o nečistočah se navedejo predvidene nečistoče ter ravni in narava ugotovljenih nečistoč. Kadar je primerno, se navedejo tudi informacije o varnosti teh nečistoč.
4. Za biotehnološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini se pri podatkih o molekularni strukturi navedejo shematična zaporedja aminokislin in relativna molekulska masa.

1.1.1 *Zdravilne učinkovine, navedene v farmakopejah*

Splošne in specifične monografije *Evropske farmakopeje* se uporabljajo za vse zdravilne učinkovine, ki so v njej objavljene.

Za sestavine, ki izpolnjujejo zahteve *Evropske farmakopeje* ali farmakopeje ene od držav članic, se šteje, da v zadostni meri izpolnjujejo pogoje iz člena 12(3)(i). V tem primeru se lahko opis analitskih metod in postopkov nadomesti s podrobnim sklicem na zadevno farmakopejo v vsakem ustreznem oddelku.

Kadar je specifikacija iz monografije *Evropske farmakopeje* ali nacionalne farmakopeje države članice nezadostna za zagotovitev kakovosti snovi, lahko pristojni organi od predlagatelja zahtevajo ustrežnejše specifikacije, vključno z omejitvami specifičnih nečistoč, določenimi s potrjenimi postopki preskušanja.

Pristojni organi obvestijo organe, pristojne za zadevno farmakopejo. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom organom zadevne farmakopeje predloži podatke o domnevnih pomanjkljivostih ter o dodatnih uporabljenih specifikacijah.

Kadar je zdravilna učinkovina opisana v farmakopeji države članice, ne pa v monografiji *Evropske farmakopeje*, se uporablja farmakopeja države članice.

Kadar zdravilna učinkovina ni opisana niti v *Evropski farmakopeji* niti v farmakopeji države članice, se lahko sprejme skladnost z monografijo farmakopeje tretje države, če se dokaže njena ustreznost; v teh primerih predlagatelj predloži

▼ **M2**

kopijo monografije, ter po potrebi njen prevod. Predložijo se podatki, ki dokazujejo, da je monografija ustrezna za kontrolo zdravilne učinkovine.

### 1.1.2 Zdravilne učinkovine, ki niso navedene v farmakopejah

Sestavine, ki niso navedene v farmakopeji, se opišejo v obliki monografije po naslednjih poglavjih:

- (a) ime sestavine, ki izpolnjuje zahteve iz točke 2 oddelka A, se lahko nadomesti z blagovnimi ali znanstvenimi sopomenkami;
- (b) opredelitev snovi, opisane v podobni obliki, kot jo uporablja *Evropska farmakopeja*, spremljajo vse potrebne obrazložitve, še posebno glede molekulske strukture. Kadar se snovi lahko opišejo le s postopkom izdelave, je opis dovolj podroben, da se lahko opredelijo konstantna sestava in konstantni učinki snovi;
- (c) metode identifikacije se lahko opišejo v obliki celotnih tehnik, ki se uporabljajo za izdelavo snovi, ter v obliki preskusov, ki jih je treba izvajati rutinsko;
- (d) preskusi čistosti se opišejo za vsako posamezno predvideno nečistočo, zlasti tiste, ki imajo lahko škodljiv učinek, in po potrebi tiste, ki bi v kombinaciji snovi, na katere se vloga nanaša, lahko imele neželen učinek na stabilnost zdravila ali popačile analitske rezultate;
- (e) preskusi in omejitve kontrolnih parametrov, pomembnih za končno zdravilo, kot sta velikost delca in sterilnost, se opišejo in po potrebi se potrdijo metode;
- (f) pri kompleksnih snoveh rastlinskega ali živalskega izvora je treba razlikovati med primeri, kjer je zaradi farmakoloških učinkov potrebna kemijska, fizikalna ali biološka kontrola glavnih sestavin, in primeri, kjer snovi vsebujejo eno ali več skupin učinkovin s podobnim delovanjem, za katere se lahko sprejme enotna metoda določanja vsebnosti.

Navedeni podatki dokažejo, da so predlagani postopki preskušanja zadostni za nadzor kakovosti zdravilne učinkovine iz opredeljenega vira.

### 1.1.3 Fizikalno-kemijske lastnosti, ki lahko vplivajo na biološko uporabnost

Kot del splošnega opisa zdravilnih učinkovin, če je od njih odvisna biološka uporabnost zdravila za uporabo v veterinarski medicini, se predložijo naslednji podatki o zdravilnih učinkovinah, ne glede na to, ali so opisane v farmakopejah ali ne:

- kristalinična oblika in koeficient raztapljanja,
- velikost delcev, kadar je po upraševanju to potrebno,
- stopnja vsebnosti vlage,
- porazdelitveni koeficient olje/voda,
- vrednosti pK/pH.

Prve tri alinee se ne uporabljajo pri snoveh, ki se uporabljajo samo v raztopinah.

### 1.2 Pomožne snovi

Splošne in specifične monografije *Evropske farmakopeje* se uporabljajo za vse snovi, ki so v njej objavljene.

Pomožne snovi izpolnjujejo zahteve ustrezne monografije *Evropske farmakopeje*. Kadar takšna monografija ne obstaja, se lahko uporabi sklic na farmakopejo države članice. Kadar takšen sklic na monografijo ne obstaja, se lahko uporabi sklic na farmakopejo tretje države. V tem primeru se dokaže ustreznost te monografije. Po potrebi zahteve monografije dopolnjujejo dodatni preskusi za kontrolo parametrov, kot so velikost delcev, sterilnost in topnost ostankov. Kadar ne obstaja monografija farmakopeje, se predlaga in utemelji specifikacija. Za zdravilno učinkovino se upoštevajo zahteve za specifikacije iz oddelka 1.1.2 (a do e). Predložijo se predlagane metode in podatki, ki podpirajo njihove potrditve.

Barvila, za katera se predlaga vključitev med zdravila za uporabo v veterinarski medicini, izpolnjujejo zahteve iz Direktive Sveta 78/25/EGS, razen nekatera zdravila za uporabo v veterinarski medicini za lokalno uporabo, kot so insekticidni ovratniki in ušesne znamke, pri katerih je upravičena uporaba drugih barvil.



▼ **M2**

Barvila izpolnjujejo merila čistosti iz Direktive Komisije 95/45/ES <sup>(1)</sup>.

Za nove pomožne snovi, tj. pomožne snovi, ki se v zdravilu za uporabo v veterinarski medicini uporabljajo prvič ali je način dajanja nov, se predložijo podatki o postopku izdelave, opis lastnosti in kontrol ter sklicevanja na spremljajoče podatke o klinični in neklinični varnosti.

### 1.3 Sistem zapiranja vsebnika

#### 1.3.1 Zdravilna učinkovina

Predložijo se informacije o sistemu zapiranja vsebnika za zdravilno učinkovino. Fizikalno stanje (tekoče, trdno) zdravilne učinkovine določa raven zahtevanih informacij.

#### 1.3.2 Končno zdravilo

Predložijo se informacije o sistemu zapiranja vsebnika za končno zdravilo. Način dajanja zdravila za uporabo v veterinarski medicini in fizikalno stanje (tekoče, trdno) oblike odmerka določata raven zahtevanih informacij.

Ovojnine izpolnjujejo zahteve iz ustrezne monografije *Evropske farmakopeje*. Kadar takšna monografija ne obstaja, se lahko uporabi sklic na farmakopejo države članice. Kadar takšen sklic na monografijo ne obstaja, se lahko uporabi sklic na farmakopejo tretje države. V tem primeru se dokaže ustreznost te monografije.

Kadar ne obstaja monografija farmakopeje, se za ovojnine predlaga in utemelji specifikacija.

Predložijo se znanstveni podatki o izbiri in ustreznosti ovojnine.

Za nove ovojnine, ki pridejo v stik z zdravilom, se predložijo informacije o njihovi sestavi, izdelavi in varnosti.

Za vsak pripomoček za odmerjanje ali dajanje, ki se priloži zdravilu za uporabo v veterinarski medicini, se predložijo specifikacije in po potrebi podatki o uporabnosti.

### 1.4 Snovi biološkega izvora

Kadar se pri izdelavi zdravil za uporabo v veterinarski medicini uporabljajo izvorni materiali, kot so mikroorganizmi, tkiva rastlinskega ali živalskega izvora, celice ali tekočine (vključno s krvjo) človeškega ali živalskega izvora ali biotehnološko spremenjene celice, se opišejo in dokumentirajo izvor in zgodovina izvornih materialov.

Opis vhodnih snovi vsebuje strategijo izdelave, postopke čiščenja/inaktivacije, postopke potrditve ter vse kontrolne postopke med izdelavo, ki zagotavljajo kakovost, varnost in konsistentnost med serijami končnega zdravila.

Kadar se uporabljajo celične banke, se dokaže, da so lastnosti celic ostale nespremenjene v času prenosa v izdelavo in tudi pozneje.

Pri matičnih materialih, celičnih bankah, zbirkah serumov in po potrebi izvornih materialih, iz katerih se te snovi pridobivajo, se ugotavlja prisotnost naključnih snovi.

Kadar se uporabljajo snovi živalskega ali človeškega izvora, se opišejo ukrepi, ki zagotavljajo odsotnost mogočih patogenih snovi.

Če se ni mogoče izogniti prisotnosti mogočih patogenih naključnih snovi, se material uporabi le, kadar nadaljnja obdelava zagotavlja njihovo odstranitev in/ali inaktivacijo, kar pa se potrdi.

Priloži se dokumentacija, ki dokazuje, da matični materiali, celične linije, serije serumov in drugi materiali, ki izvirajo iz živalskih vrst, pri katerih lahko pride do prenosa transmisivne spongiformne encefalopatije, izpolnjujejo Navodila o zmanjšanju tveganja prenosa povzročiteljev živalske spongiformne encefalopatije z zdravili za uporabo v humani in veterinarski medicini <sup>(2)</sup> in ustrezne monografije *Evropske farmakopeje*. Kot dokaz izpolnjevanja zahtev se lahko uporabi certifikat o ustreznosti, ki ga je izdala Evropska direkcija za kakovost zdravil in zdravstva, s sklicem na ustrezno monografijo *Evropske farmakopeje*.

<sup>(1)</sup> UL L 226, 22.9.1995, str. 1.

<sup>(2)</sup> UL C 24, 28.1.2004, str. 6.

▼ **M2****D. KONTROLNI PRESKUSI, KI SE IZVAJAJO V VMESNIH STOPNJAH POSTOPKA IZDELAVE**

V vlogo se vključijo podrobni podatki v zvezi s kontrolnimi preskusi zdravila, ki se lahko izvajajo med katero koli vmesno stopnjo postopka izdelave, da se zagotovi konsistentnost tehničnih značilnosti in postopka izdelave.

Ti preskusi so ključnega pomena za preverjanje skladnosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini s sestavo, ko predlagatelj izjemoma predlaga analitsko metodo za preskušanje končnega zdravila, ki ne vključuje določanja vsebnosti vseh zdravilnih učinkovin (ali vseh sestavin pomožnih snovi, za katere veljajo iste zahteve kot za zdravilne učinkovine).

Isto velja za končna zdravila, kadar so za nadzor kakovosti ključni kontrolni preskusi med stopnjami izdelave, zlasti če je učinkovina v bistvu opredeljena s postopkom izdelave.

Kadar se vmesno zdravilo lahko shrani pred nadaljnjo obdelavo ali primarnim sestavljanjem, se na podlagi podatkov iz študij stabilnosti določi rok uporabnosti.

**E. PRESKUSI KONČNEGA ZDRAVILA**

Za kontrolo končnega zdravila obsega serija končnega zdravila vse enote farmacevtske oblike, ki so izdelane iz iste začetne količine snovi in z istimi postopki izdelave in/ali sterilizacije, ali v primeru neprekinjenega postopka izdelave vse enote, ki so bile izdelane v določenem časovnem obdobju.

V vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom se navede seznam navedenih preskusov, ki se opravljajo rutinsko pri vsaki seriji končnega zdravila. Navede se pogostost preskusov, ki se ne opravljajo rutinsko. Navedejo se meje za sproščanje.

Vloga vključuje podrobne podatke o kontrolnih preskusih končnega zdravila pri sproščanju. Predložijo se v skladu z naslednjimi zahtevami.

Določbe iz ustreznih monografij in splošnih poglavij *Evropske farmakopeje* ali, kadar ta ne obstaja, farmakopeje države članice se uporabljajo za vsa zdravila, ki so tam navedena.

Če se uporabljajo postopki preskušanja ter mejne vrednosti, ki se razlikujejo od tistih, ki so navedene v ustreznih monografijah in splošnih poglavjih *Evropske farmakopeje* ali, kadar ta ne obstaja, farmakopeji države članice, se utemeljijo s predložitvijo dokaza, da bi končno zdravilo, če bi bilo preskušano v skladu z navedenimi monografijami, ustrezalo zahtevam kakovosti iz farmakopeje za zadevno farmacevtsko obliko.

**1. Splošne lastnosti končnega zdravila**

Nekateri preskusi splošnih lastnosti zdravila se vedno vključijo med preskuse končnega zdravila. Ti preskusi, kakor je primerno, zadevajo kontrolo povprečne mase in največjih odstopanj, mehanske, fizikalne ali mikrobiološke preskuse, organoleptične lastnosti in fizikalne lastnosti, kot so gostota, pH in lomni količnik. Pri vsakem posameznem primeru predlagatelj navede standarde in meje tolerance za vsako od teh lastnosti.

Kadar pogoji preskušanja, uporabljena oprema/instrumenti, kakor je ustrezno, in standardi niso opisani v *Evropski farmakopeji* ali farmakopeji države članice, se natančno opišejo; isto se uporablja v primerih, kadar se ne uporabljajo predpisane metode iz teh farmakopej.

Poleg tega se za trdne farmacevtske oblike za peroralno dajanje izvedejo *in vitro* študije o sproščanju in hitrosti raztapljanja zdravilnih učinkovin, razen če za to ni ustrezne utemeljitve. Navedene študije se prav tako izvedejo, ko se zdravilo daje na kak drug način, če pristojni organi zadevne države članice menijo, da je to potrebno.

**2. Identifikacija in določanje vsebnosti zdravilnih učinkovin**

Identifikacija in določanje vsebnosti zdravilnih učinkovin se izvede na reprezentativnem vzorcu proizvodne serije ali na več enotah odmerka, ki se analizirajo posamično.

Pri izdelavi največja dopustna meja odstopanja vsebnosti zdravilne učinkovine v končnem zdravilu ne sme presegati  $\pm 5\%$ , razen če je za to ustrezna utemeljitev.

Na podlagi preskusov stabilnosti izdelovalec do izteka predlaganega roka uporabnosti predloži ter utemelji največje dopustne meje odstopanja vsebnosti zdravilne učinkovine v končnem zdravilu.

▼ **M2**

V nekaterih primerih zlasti kompleksnih mešanici in kadar bi bila zaradi številnih zdravilnih učinkovin ali zaradi nizkih vsebnosti potrebna zapletena raziskava, težko izvedljiva za vsako serijo posebej, se lahko opusti določanje vsebnosti ene ali več zdravilnih učinkovin v končnem zdravilu, pod jasnimi pogoji, da se taka določanja količine izvedejo na vmesnih stopnjah postopka izdelave. Ta poenostavljena metoda se ne sme razširiti na opredelitev zadevnih učinkovin. Dopolni se z metodo količinskega vrednotenja, kar pristojnemu organu omogoča, da preveri skladnost zdravila s specifikacijo potem, ko je bilo zdravilo že dano v promet.

Biološko določanje vsebnosti *in vivo* ter *in vitro* je obvezno, kadar fizikalno-kemijske metode ne morejo zagotoviti ustreznih informacij o kakovosti zdravila. Tako določanje vsebnosti, kadar koli je mogoče, vključuje referenčne snovi ter statistične analize, ki omogočajo izračunavanje mej zaupanja. Kadar se ti preskusi ne morejo izvesti na končnem zdravilu, se lahko opravijo na vmesni stopnji, čim pozneje v postopku izdelave.

Kadar pri izdelavi končnega zdravila pride do razpada, se navedejo največje dovoljene ravni posameznih in vseh razgradnih produktov neposredno po izdelavi.

Kadar podrobni podatki iz oddelka B kažejo, da je bil pri izdelavi zdravila uporabljen znaten presežek zdravilne učinkovine, ali kadar podatki stabilnosti kažejo, da se je vsebnost zdravilne učinkovine pri shranjevanju zmanjšala, opis kontrolnih preskusov končnega zdravila vsebuje, kadar je to ustrezno, kemijske in po potrebi toksikološko-farmakološke raziskave sprememb, do katerih je prišlo v tej snovi, in po možnosti še opis lastnosti in/ali določanje vsebnosti razpadnih produktov.

### 3. Identifikacija in določanje vsebnosti pomožnih snovi

Za vsak posamezen protimikroben konzervans in vsako pomožno snov, ki lahko vpliva na biološko uporabnost zdravilne učinkovine, sta obvezna preskusi identifikacije in preskus zgornje in spodnje meje, razen če biološko uporabnost potrjujejo drugi ustrezni preskusi. Preskus identifikacije in preskus zgornje in spodnje meje sta obvezna tudi za vse antioksidante in vse pomožne snovi, ki škodljivo vplivajo na fiziološke funkcije, za antioksidante pa je obvezen tudi preskus spodnje meje ob sproščanju.

### 4. Preskusi varnosti

Poleg toksikološko-farmakoloških preskusov, ki spremljajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, se povsod tam, kjer so taki preskusi obvezni kot rutinski, da se preveri kakovost zdravila, v analitske podatke vključijo tudi podrobni podatki o preskusih varnosti, kot so preskusi sterilnosti in bakterijskih endotoksinov.

## F. PRESKUS STABILNOSTI

### 1. Zdravilne učinkovine

Določijo se obdobje ponovnega preskušanja in pogoji shranjevanja zdravilne učinkovine, razen kadar je zdravilna učinkovina opisana v monografiji *Evropske farmakopeje* in kadar je izdelovalec končnega zdravila v celoti ponovno preskusil zdravilno učinkovino, tik preden jo je uporabil pri izdelavi končnega zdravila.

Predložijo se podatki o stabilnosti, ki podpirajo določeno obdobje ponovnega preskušanja in pogoje shranjevanja. Skupaj s podrobnimi rezultati se predložijo vrsta izvedenih študij stabilnosti, uporabljeni protokoli, uporabljeni analitski postopki in njihova potrditev. Skupaj s povzetkom protokola se predloži zaveza o spremljanju stabilnosti.

Kadar pa je na voljo certifikat o ustreznosti zdravilne učinkovine iz predlaganega vira in so v njem določeni obdobje ponovnega preskušanja in pogoji shranjevanja, podatki o stabilnosti zdravilne učinkovine iz navedenega vira niso potrebni.

### 2. Končno zdravilo

Opišejo se raziskave, na podlagi katerih je bil določen rok uporabnosti, priporočeni pogoji shranjevanja ter specifikacije po izteku roka uporabnosti, ki jih predlaga predlagatelj.

Skupaj s podrobnimi rezultati se predložijo vrsta izvedenih študij stabilnosti, uporabljeni protokoli, uporabljeni analitski postopki in njihova potrditev.

▼ **M2**

Kadar končno zdravilo zahteva rekonstitucijo ali razredčitev pred dajanjem zdravila, se zahtevajo podatki o predlaganem roku uporabnosti za rekonstituirano/razredčeno zdravilo, ki jih podpirajo ustrezni podatki o stabilnosti.

Za vsebnike z večkratnim odmerkom se po potrebi predložijo podatki o stabilnosti, ki upravičujejo rok uporabnosti za zdravilo potem, ko je bil zamašek prvič prrdrt, in določijo se specifikacije po odprtju.

Kadar je verjetno, da bodo v končnem zdravilu nastali razpadni produkti, predlagatelj to prijavi in navede metode identifikacije ter postopke preskušanja.

Sklepne ugotovitve vsebujejo rezultate analiz, ki utemeljujejo predlagani rok uporabnosti in po potrebi rok uporabnosti po odprtju v priporočenih pogojih shranjevanja ter specifikacije končnega zdravila ob izteku roka uporabnosti in po potrebi roka uporabnosti po odprtju v teh priporočenih pogojih shranjevanja.

Navedejo se najvišja dopustna meja posameznih in vseh razpadnih produktov ob izteku roka uporabnosti.

Študija o medsebojnih vplivih med zdravilom in vsebnikom se predloži, kadar koli obstaja možnost tveganja za takšne medsebojne vplive, zlasti pri pripravkih za vbrižgavanje.

Skupaj s povzetkom protokola se predloži zaveza o spremljanju stabilnosti.

## G. DRUGE INFORMACIJE

V vlogo se lahko vključijo informacije o kakovosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki niso zajete v predhodnih oddelkih.

Za medicirane premikse (zdravila, namenjena vključitvi v medicirano krmo) se predložijo informacije o stopnjah vključitve, homogenosti krme, ustreznosti/primernosti krme, stabilnosti krme ter navodila za vključitev in predlagani rok uporabnosti krme. Predloži se tudi specifikacija medicirane krme, izdelane za uporabo teh premiksov v skladu s priporočenimi navodili.

### DEL 3: *PRESKUSI VARNOSTI IN OSTANKOV*

Podrobni podatki in dokumenti, ki so priloženi vlogi za pridobitev dovoljenja za promet v skladu z drugo in četrto alineo člena 12(3)(j), se predložijo v skladu s spodaj naštetimi zahtevami.

#### A. *Preskusi varnosti*

#### **POGLAVJE I: IZVAJANJE PRESKUSOV**

Dokumentacija o varnosti izkazuje:

- (a) mogočo toksičnost zdravila za uporabo v veterinarski medicini ter vse nevarne in neželene učinke, do katerih lahko pride pri predlaganih pogojih uporabe pri živalih; te je treba oceniti glede na resnost zadevnega patološkega stanja;
- (b) mogoče škodljive učinke ostankov zdravila za uporabo v veterinarski medicini ali snovi iz živil, ki se pridobivajo iz zdravljenih živali, za človeka ter težave, ki jih ti ostanki lahko povzročijo pri industrijski predelavi živil;
- (c) mogoča tveganja, ki so lahko posledica izpostavljenosti človeka zdravilu za uporabo v veterinarski medicini, na primer med dajanjem zdravila živali;
- (d) mogoča tveganja za okolje, ki so posledica uporabe zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

Vsi rezultati so zanesljivi in splošno veljavni. Kadar to ustreza, se pri načrtovanju eksperimentalnih metod in pri oceni rezultatov uporabljajo matematični in statistični postopki. Poleg tega se predložijo informacije o terapevtskem potencialu zdravila ter o nevarnostih, povezanih z njegovo uporabo.

V nekaterih primerih je potrebno preskušanje presnovkov matične spojine, kadar ti presnovki predstavljajo ostanke.

Pomožna snov, ki se prvič uporablja na farmacevtskem področju, se obravnava kot zdravilna učinkovina.

#### **1. Natančna identifikacija zdravila in njegovih zdravilnih učinkovin**

— mednarodno nelastniško ime (INN),

— oznaka IUPAC,

**▼M2**

- številka iz Chemical Abstract Service (številko CAS),
- terapevtska, farmakološka in kemijska klasifikacija,
- sopomenke in kratice,
- strukturna formula,
- molekulska formula,
- molekulska masa,
- stopnja nečistosti,
- kakovostna in količinska sestava nečistoč,
- opis fizikalnih lastnosti,
- točka tališča,
- točka vrelišča,
- parni tlak,
- topnost v vodi ter organskih topilih, izražena v g/l, z navedbo temperature,
- gostota,
- refrakcijski spektri, rotacija itd.,
- formulacija zdravila.

**2. Farmakologija**

Farmakološke študije so ključnega pomena za razumevanje mehanizmov, iz katerih izhajajo terapevtski učinki zdravila za uporabo v veterinarski medicini, zato se farmakološke študije, ki so bile opravljene na poskusni in ciljni živalski vrsti, vključijo v del 4.

Vendar pa lahko farmakološke študije prav tako pomagajo pri razumevanju toksikoloških pojavov. Kadar ima zdravilo za uporabo v veterinarski medicini farmakološke učinke tudi brez toksičnega odziva ali v odmerkih, ki so nižji od tistih, pri katerih se izzove toksičnost, se ti farmakološki učinki upoštevajo pri oceni varnosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

Zato se pred biranjem dokumentacije o varnosti pridobijo podatki o farmakoloških raziskavah na laboratorijskih živalih ter vsi ustrezni podatki, pridobljeni med kliničnimi študijami na ciljni živali.

**2.1 Farmakodinamika**

Predložijo se informacije o mehanizmu delovanja zdravilnih učinkovin in informacije o primarnih in sekundarnih farmakodinamičnih učinkih za pomoč pri razumevanju kakršnih koli neželenih učinkov pri študijah na živalih.

**2.2 Farmakokinetika**

Predložijo se podatki o razpadu zdravilne učinkovine in njenih presnovkov v uporabljeni vrsti pri toksikoloških študijah, ki zajemajo absorpcijo, porazdelitev, presnovo in izločanje (ADME). Podatki zajemajo ugotovitve glede odmerka/učinka v farmakoloških in toksikoloških študijah za določanje ustrezne izpostavljenosti. Primerjava s farmakokinetičnimi podatki, pridobljenimi v študijah na ciljni vrsti, iz dela 4 poglavja I oddelka A.2, se vključi v del 4, da se določi pomembnost rezultatov toksikoloških študij za toksičnost ciljne vrste.

**3. Toksikologija**

Pri pripravi dokumentacije o toksičnosti se upoštevajo smernice, ki jih je objavila Agencija o splošnem pristopu k preskušanju, in smernice o posebnih študijah. Te smernice zajemajo:

1. osnovne preskuse, ki so potrebni pri vseh novih zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki se bodo uporabljali pri živalih za proizvodnjo živil, da se določi varnost kakršnih koli ostankov, navzočih v živilih za prehrano ljudi;
2. dodatne preskuse, ki so morda potrebni glede na posebno zaskrbljenost v zvezi s toksičnostjo, kot so struktura, razred in način delovanja zdravilnih učinkovin;
3. posebne preskuse, ki lahko pomagajo pri razlagi podatkov osnovnih ali dodatnih preskusov.

▼ **M2**

Študije se izvajajo z zdravilnimi učinkovinami in ne s formulacijo zdravila. Kadar so zahtevane študije o formuliranem zdravilu, je to posebej opredeljeno v spodnjem besedilu.

### 3.1 Toksičnost enkratnih odmerkov

Študije toksičnosti enkratnih odmerkov se lahko uporabijo za napoved:

- mogočih učinkov akutnega prevelikega odmerjanja na ciljno vrsto,
- mogočih učinkov po nenamernem zaužitju pri človeku,
- odmerkov, ki se lahko koristno uporabijo v študijah o ponovljenih odmerkih.

Študije toksičnosti enkratnih odmerkov morajo pokazati akutne toksične učinke snovi, čas njihovega nastopa ter čas nastopa remisije.

Študije, ki se izvedejo, se izberejo za zagotavljanje informacij o varnosti uporabnika, npr. če se pričakuje, da bo uporabnik zdravila za uporabo v veterinarski medicini znatno izpostavljen z vdihavanjem ali preko kože, se ti načini preučijo.

### 3.2 Toksičnost pri večkratnih odmerkih

Preskusi toksičnosti pri večkratnih odmerkih so namenjeni odkrivanju fizioloških in/ali patoloških sprememb, ki jih povzroča večkratno dajanje zdravilne učinkovine ali kombinacije zdravilnih učinkovin, ki se preučujejo, ter določanje povezav med spremembami in odmerki.

Pri farmakoloških aktivnih snoveh ali zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki se uporabljajo izključno za uporabo pri živalih, ki niso namenjene za proizvodnjo živil, ponavadi zadostuje študija toksičnosti pri večkratnih odmerkih na eni eksperimentalni živalski vrsti. Ta študija se lahko nadomesti s študijo, ki se izvede na ciljni živali. Pogostost in način dajanja ter trajanje študije se izberejo glede na predlagane pogoje klinične uporabe. Raziskovalec poda razloge za obseg in trajanje poskusov ter izbrane odmerke.

Pri snoveh ali zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki se uporabljajo pri živalih za proizvodnjo živil, se preskušanje z večkratnim odmerkom (90 dni) opravi pri vrsti glodavcev ali neglodavcev, da se določijo ciljni organi in ciljna toksikološka mesta ter da se določijo ustrezne vrste in ravni odmerkov, ki se po potrebi uporabijo pri preskušanju kronične toksičnosti.

Raziskovalec poda svoje razloge za izbor živalskih vrst, pri čemer upošteva dostopno znanje o presnovi zdravila pri živalih in človeku. Preskušana snov se daje oralno. Raziskovalec jasno opredeli razloge za izbor metode, pogostost dajanja snovi in dolžino poskusa.

Največji odmerek se ponavadi izbere zato, da se ugotovijo škodljivi učinki. Pri najnižji stopnji odmerka se ne sme pokazati noben znak toksičnosti.

Ocena toksičnih učinkov temelji na opazovanju obnašanja, rasti, hematoloških in fizioloških preskusih, zlasti tistih, ki se nanašajo na organe izločanja, ter na obdukcijskih poročilih ter spremljajočih histoloških podatkih. Izbor ter obseg preskusov za vsako skupino je odvisen od vrste živali ter trenutnih znanstvenih spoznanj.

Pri novih kombinacijah znanih snovi, ki so bile raziskane v skladu z določbami te direktive, lahko raziskovalec preskuse pri večkratnih odmerkih, razen če so preskusi toksičnosti izkazali potenciranje toksičnih učinkov ali nove toksične učinke, primerno spremeni in navede razloge za spremembe.

### 3.3 Toleranca pri ciljni vrsti

Predloži se povzetek kakršnih koli znakov netolerance, ugotovljenih med študijami s končno formulacijo na ciljni vrsti, ki so bile izvedene v skladu z zahtevami dela 4 poglavja I oddelka B. Navedejo se zadevne študije, odmerki, pri katerih se je pojavila netoleranca, vrsta ter pasma. Navedejo se tudi podrobni podatki o nepričakovanih fizioloških spremembah. Celotno poročilo o teh študijah se vključuje v del 4.

### 3.4 Toksičnost za razmnoževanje, vključno s toksičnostjo za razvoj

#### 3.4.1 Študija učinkov na razmnoževanje

Namen te študije je identificirati mogočo prizadetost sposobnosti razmnoževanja pri samcih ali samicah ali škodljive učinke na potomcih, ki so posledica dajanja zdravila za uporabo v veterinarski medicini ali snovi, ki je v postopku raziskave.

▼ **M2**

Pri farmakoloških aktivnih snoveh ali zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki so namenjeni za uporabo pri živalih za proizvodnjo živil, se izvede raziskava učinkov na razmnoževanje, in sicer v obliki večgeneracijskih študij za ugotavljanje kakršnih koli učinkov na razmnoževanje sesalcev. Ti vključujejo učinke na plodnost samcev in samic, parjenje, zanositev, vgnezdenje, zmožnost donositve, skotitev, dojenje, preživetje, rast in razvoj potomcev od rojstva do odstavitve, spolno zrelost in nadaljnjo sposobnost razmnoževanja potomcev kot odraslih živali. Uporabijo se najmanj tri stopnje odmerkov. Največji odmerek je treba izbrati tako, da se pokažejo škodljivi učinki. Pri najnižji stopnji odmerka se ne sme pokazati noben znak toksičnosti.

### 3.4.2 Študija razvojne toksičnosti

Za farmakološke aktivne snovi ali zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki so namenjeni za uporabo pri živalih za proizvodnjo živil, se izvedejo preskusi razvojne toksičnosti. Ti preskusi se oblikujejo tako, da odkrijejo kakršne koli neželene učinke na breje samice in razvoj zarodka ali ploda zaradi izpostavitve samic od vgnezdenja do dneva pred predvideno skotitvijo. Takšni neželeni učinki vključujejo toksičnost, ki je višja od tiste, ugotovljene pri nebrehjih samicah, smrt zarodkov in plodov, spremenjeno rast ploda in strukturne spremembe ploda. Zahtevan je preskus razvojne toksičnosti pri podganah. Glede na rezultate je morda potrebno izvesti študijo na drugi vrsti v skladu z uveljavljenimi smernicami.

Za farmakološke aktivne snovi ali zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki niso namenjena za uporabo pri živalih za proizvodnjo živil, se izvede študija razvojne toksičnosti na vsaj eni vrsti, ki je lahko ciljna vrsta, če je proizvod namenjen za uporabo pri samicah, ki se bodo morda uporabljale za vzrejo. Vendar kadar bi uporaba zdravila za uporabo v veterinarski medicini pomenila znatno izpostavitve uporabnikov, se izvede standardna študija razvojne toksičnosti.

### 3.5 Genotoksičnost

Preskusi genotoksičnosti se izvedejo z namenom, da se ugotovijo spremembe, ki jih snov lahko povzroča na genskem materialu celic. Za vsako snov, ki se namerava prvič vključiti med zdravila za uporabo v veterinarski medicini, se morajo oceniti njene genotoksične značilnosti.

Ponavadi se na zdravilnih učinkovinah izvede standarden sklop *in vitro* in *in vivo* preskusov genotoksičnosti v skladu z uveljavljenimi smernicami. V nekaterih primerih je morda potrebno preskusiti tudi enega ali več presnovkov, ki se pojavljajo v živilih kot ostanki.

### 3.6 Rakotvornost

Pri odločitvi o tem, ali so preskusi rakotvornosti potrebni, se upoštevajo rezultati preskusov genotoksičnosti in razmerij med strukturo in dejavnostjo ter ugotovitve sistemskih preskusov toksičnosti, ki so morda pomembni za neoplastične lezije v dolgoročnih študijah.

Upošteva se kakršen koli mehanizem toksičnosti, ki je specifičen za vrsto, ter kakršne koli razlike v presnovi poskusne vrste, ciljne živalske vrste in ljudi.

Kadar so potrebni preskusi rakotvornosti, se na splošno izvedeta dvoletna študija na podganah in 18-mesečna študija na miših. Študije rakotvornosti se lahko z ustrežno znanstveno utemeljitvijo izvedejo na eni vrsti glodavcev, po možnosti na podgani.

### 3.7 Izjeme

Kadar je zdravilo za uporabo v veterinarski medicini namenjeno za lokalno uporabo, se preuči sistemska absorpcija pri ciljni živalski vrsti. Če je dokazano, da je sistemska absorpcija zanemarljiva, se lahko izpustijo preskus toksičnosti pri večkratnih odmerkih, preskus toksičnosti za razmnoževanje ter preskus rakotvornosti, razen če:

- se pod predvidenimi pogoji predpisane uporabe lahko pričakuje, da žival zdravilo za uporabo v veterinarski medicini zaužije skozi usta, ali
- se pod predvidenimi pogoji predpisane uporabe lahko pričakuje, da je uporabnik zdravila za uporabo v veterinarski medicini zdravilu izpostavljen po poteh, ki ni kožna, ali
- zdravilna učinkovina ali presnovek lahko vstopi v živilo, pridobljeno iz zdravljenih živali.

▼ **M2****4. Druge zahteve**4.1 *Posebne študije*

Za posebne skupine snovi ali če se v študijah z večkratnim odmerkom pri živalih pojavijo spremembe, ki nakazujejo npr. imunotoksičnost, nevrotoksičnost ali motnjo hormonske funkcije, so zahtevani nadaljnji preskusi, kot so študije občutljivosti ali preskusi pozne nevrotoksičnosti. Glede na naravo zdravila je morda treba izvesti dodatne študije za oceno mehanizma, ki povzroča toksični učinek ali lahko draži. Takšne študije se ponavadi izvedejo s končno formulacijo.

Pri načrtovanju takšnih študij ter oceni rezultatov se upoštevajo trenutna znanstvena spoznanja in uveljavljene smernice.

4.2 *Mikrobiološke lastnosti ostankov*4.2.1 *Mogoči učinki na črevesno floro človeka*

V skladu z uveljavljenimi smernicami se preuči mogoče mikrobiološko tveganje, ki ga za črevesno floro človeka predstavljajo ostanki protimikrobnih spojin.

4.2.2 *Mogoči učinki na mikroorganizme, ki se uporabljajo v industrijski predelavi živil*

V nekaterih primerih je morda treba izvesti preskuse za ugotovitev, ali mikrobiološki aktivni ostanki morda vplivajo na tehnološke postopke v industrijski predelavi živil.

4.3 *Ugotovitve pri ljudeh*

Predložijo se informacije o tem, ali se farmakološke aktivne snovi v zdravilu za uporabo v veterinarski medicini uporabljajo kot zdravila pri zdravljenju ljudi; če da, se pripravi poročilo o vseh ugotovljenih učinkih (vključno s neželenimi reakcijami) pri ljudeh ter o vzrokih učinkov, ki je lahko pomembno za oceno varnosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini, kjer je to ustrezno, in v katerega se vključijo rezultati iz objavljenih študij; kadar se sestavine zdravila za uporabo v veterinarski medicini same kot take ne uporabljajo ali se ne uporabljajo več kot zdravila pri zdravljenju ljudi, se navedejo razlogi.

4.4 *Razvoj odpornosti*

Za zdravila za uporabo v veterinarski medicini so potrebni podatki o mogočem razvoju odpornih bakterij, pomembnih za zdravje ljudi. Pri tem je zlasti pomemben mehanizem razvoja takšne odpornosti. Po potrebi se predlagajo ukrepi za omejitev razvoja odpornosti zaradi predvidene uporabe zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

V skladu z delom 4 se preuči odpornost, ki je pomembna za klinično uporabo zdravila. Po potrebi se navedejo sklicevanja na podatke iz dela 4.

**5. Varnost uporabnikov**

Ta oddelek vključuje razpravo o učinkih, ugotovljenih v predhodnih oddelkih, povezanih z vrsto in obsegom izpostavljenosti ljudi zdravilu, da se lahko oblikuje ustrezno opozorilo uporabnikom in določijo drugi ukrepi za obvladovanje tveganja.

**6. Ocena tveganja za okolje**6.1 *Ocena tveganja za okolje za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki ne vsebujejo gensko spremenjenih organizmov ali niso iz njih sestavljena*

Ocena tveganja za okolje se izvede, da se ocenijo mogoči škodljivi učinki, ki jih ima lahko uporaba zdravila za uporabo v veterinarski medicini na okolje, in določi tveganje takšnih učinkov. V oceni se navedejo vsi varstveni ukrepi, ki so morda potrebni za zmanjšanje takšnega tveganja.

Ta ocena se ponavadi izvede v dveh stopnjah. Prva stopnja ocene je vedno obvezna. Podrobni podatki ocene se predložijo v skladu s sprejetimi smernicami. Vključujejo mogočo izpostavljenost okolja zdravilu in stopnjo tveganja zaradi kakršne koli takšne izpostavljenosti ob upoštevanju zlasti naslednjih točk:

- ciljne živalske vrste in predlaganega načina uporabe,
- načina dajanja zdravila, še zlasti verjetnega obsega, v katerem bo zdravilo neposredno prišlo v okoljske sisteme,
- možnosti izločanja zdravila, njegovih zdravilnih učinkovin ali ustreznih presnovkov v okolje prek zdravljenih živali; obstojnosti v takih izločkih,



▼ **M2**

— odstranjevanja neuporabljenih zdravil za uporabo v veterinarski medicini ali drugih odpadkov.

V drugi stopnji se v skladu z uveljavljenimi smernicami izvedejo nadaljnje specifične raziskave o vplivu in učinkih zdravila na posebne ekosisteme. Upoštevajo se obseg izpostavitve okolja zdravilu in razpoložljive informacije o fizikalno/kemijskih, farmakoloških in/ali toksikoloških lastnosti zadevnih snovi, vključno z metaboliti v primeru ugotovljenega tveganja, ki so bile pridobljene pri izvajanju drugih preskusov in preskušanj, ki jih zahteva ta direktiva.

**6.2 Ocena tveganja za okolje za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo gensko spremenjene organizme ali so iz njih sestavljena**

Vlogi za pridobitev dovoljenja z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebuje gensko spremenjene organizme ali je iz njih sestavljeno, se priložijo dokumenti, ki so zahtevani v skladu s členom 2 in delom C Direktive 2001/18/ES.

**POGLAVJE II: PREDLOŽITEV PODROBNIH PODATKOV IN DOKUMENTACIJE**

Dokumentacija o preskusih varnosti vključuje:

- navedbo vseh študij, vključenih v dokumentacijo,
- izjavo, ki potrjuje, da je predlagatelj vključil vse ugodne in neugodne podatke, ki jih pozna ob predložitvi,
- utemeljitev izpustitve kakršne koli vrste študije,
- obrazložitev vključitve nadomestne vrste študije,
- razpravo o tem, kako na celotno oceno tveganja vplivajo študije, ki so bile izvedene pred študijami, izvedenimi v skladu z dobro laboratorijsko prakso (DLP) v skladu z Direktivo 2004/10/ES.

Vsako poročilo o študiji vključuje:

- kopijo načrta študije (protokola),
- po potrebi izjavo o upoštevanju dobre laboratorijske prakse,
- opis uporabljenih metod, naprav in materialov,
- opis in utemeljitev sistema preskusa,
- podroben opis pridobljenih rezultatov, da lahko neodvisni ocenjevalec ali avtor kritično oceni rezultate,
- po potrebi statistično analizo rezultatov,
- razpravo o rezultatih s pripombami o ugotovljenih ali neugotovljenih ravneh učinka in o nenavadnih ugotovitvah,
- podroben opis ter temeljito razpravo o rezultatih študije o varnosti zdravilne učinkovine ter njeni pomembnosti za oceno mogočih tveganj, ki jih predstavljajo ostanki za ljudi.

**B. Preskusi ostankov**

**POGLAVJE I: IZVAJANJE PRESKUSOV**

**1. Uvod**

V tej prilogi se uporabljajo opredelitve iz Uredbe Sveta (EGS) št. 2377/90 <sup>(1)</sup>.

Namen preučevanja izločanja ostankov iz užitnih tkiv ali jajc, mleka in meda, pridobljenih od zdravljenih živali, je ugotoviti, pod kakšnimi pogoji in v kakšni količini lahko ostanki ostanejo v živilih, proizvedenih od teh živali. Poleg tega je namen študij določiti karenci.

Za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, namenjena za uporabo pri živalih za proizvodnjo živil, se v dokumentaciji o ostankih navede naslednje:

1. količina ostankov in kako dolgo ostanki zdravil za uporabo v veterinarski medicini ali njihovi presnovki ostanejo v tkivih zdravljenih živali ali v mleku, jajcih in/ali medu, ki so pridobljeni iz take živali;

<sup>(1)</sup> UL L 224, 18.8.1990, str. 1.

**▼ M2**

2. da je mogoče določiti realno karenco, ki jo je mogoče ugotoviti pod praktičnimi pogoji kmetovanja, da se tako prepreči tveganje za zdravje potrošnika živil, pridobljenih od zdravljenih živali, ali težave pri industrijski predelavi živil;
3. da so analitske metode, uporabljene pri študijah izločanja ostankov, zadostno potrjene, da lahko zagotovijo, da se predloženi podatki o ostankih lahko uporabijo za določanje karence.

**2. Presnova in kinetika ostankov****2.1 Farmakokinetika (absorpcija, porazdelitev, presnova, izločanje)**

Povzetek farmakokinetičnih podatkov se predloži s sklicevanjem na farmakokinetične študije na ciljni vrsti, navedene v delu 4. Celotnega poročila o študiji ni treba predložiti.

Namen farmakokinetičnih študij ostankov zdravil za uporabo v veterinarski medicini je ocena absorpcije, porazdelitve, presnove ter izločanja zdravila v ciljni vrsti.

Končno zdravilo ali formulacija, ki ima primerljive lastnosti glede biološke uporabnosti, se ciljni živalski vrsti daje v največjem priporočenem odmerku.

Glede na način dajanja zdravila se podrobno opiše obseg absorpcije zdravila za uporabo v veterinarski medicini. Če se dokaže, da je sistemska absorpcija zdravil za lokalno uporabo zanemarljiva, nadaljnje študije o ostankih niso potrebne.

Opiše se porazdelitev zdravila za uporabo v veterinarski medicini v ciljni živali; upoštevajo se možnost vezave na plazemske beljakovine, prenos v mleko ali jajca ter kopičenje lipofilnih spojin.

Opišejo se poti izločanja zdravila iz ciljne živali. Navedejo se glavni presnovki in opišejo se njihove lastnosti.

**2.2 Izločanje ostankov**

Namen tovrstnih študij, ki merijo hitrost izločanja ostankov iz ciljne živali po zadnjem dajanju zdravila, je določitev karence.

S potrjeno analitsko metodo se z zadostno pogostostjo določi količina ostankov, prisotnih v preskusni živali potem, ko je prejela zadnji odmerek zdravila za uporabo v veterinarski medicini; opišejo se tehnični postopki ter zanesljivost in občutljivost uporabljenih metod.

**3. Analitska metoda za ostanke**

Podrobno se opišejo analitske metode, uporabljene v študijah izločanja ostankov, in njihove potrditve.

Opišejo se naslednje lastnosti:

- specifičnost,
- natančnost,
- točnost,
- meja zaznavnosti,
- meja določljivosti,
- praktičnost in uporabnost pod normalnimi laboratorijskimi pogoji,
- dovzetnost za motnje,
- stabilnost nastalih ostankov.

Primernost predlaganih analitskih metod se oceni glede na trenutna znanstvena in tehnična spoznanja ob predložitvi vloge.

Analitska metoda se predloži v mednarodno dogovorjeni obliki.

**POGLAVJE II: PREDLOŽITEV PODROBNIH PODATKOV IN DOKUMENTOV****1. Identifikacija zdravila**

Predloži se identifikacija zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vključuje:

- sestavo,

**▼M2**

- rezultate fizikalnih in kemijskih preskusov (potenca in čistost) za ustrezne serije,
- identifikacijo serije,
- povezanost s končnim zdravilom,
- specifično aktivnost ter radiočistost označenih snovi,
- lego označenih atomov v molekuli.

Dokumentacija o preskusih ostankov vključuje:

- navedbo vseh študij, vključenih v dokumentacijo,
- izjavo, ki potrjuje, da je predlagatelj vključil vse ugodne in neugodne podatke, ki jih pozna ob predložitvi,
- utemeljitev izpustitve kakršne koli vrste študije,
- obrazložitev vključitve nadomestne vrste študije,
- razpravo o tem, kako na celotno oceno tveganja vplivajo študije, ki so bile izvedene pred začetkom veljavnosti dobre laboratorijske prakse,
- predlog za karenco.

Vsako poročilo o študiji vključuje:

- kopijo načrta študije (protokola),
- po potrebi izjavo o upoštevanju dobre laboratorijske prakse,
- opis uporabljenih metod, naprav in materialov,
- podroben opis pridobljenih rezultatov, da lahko neodvisni ocenjevalec ali avtor kritično oceni rezultate,
- po potrebi statistično analizo rezultatov,
- razpravo o rezultatih,
- objektivno razpravo o dobljenih rezultatih in predlogih karence, ki so potrebni za zagotovitev, da v živilih, pridobljenih od zdravljenih živali, ni ostankov, ki bi lahko bili nevarni za potrošnike.

#### DEL 4: *PREDKLINIČNA IN KLINIČNA PRESKUŠANJA*

Podrobni podatki in dokumenti, ki so priloženi vlogam za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v skladu s tretjo alineo člena 12(3)(j), se predložijo v skladu s spodaj naštetimi zahtevami.

#### **POGLAVJE I: *PREDKLINIČNE ZAHTEVE***

Predklinične študije so zahtevane za določitev farmakološke aktivnosti in tolerance zdravila.

#### **A. Farmakologija**

##### *A.1 Farmakodinamika*

Opredelijo se farmakodinamični učinki zdravilnih učinkovin v zdravilu za uporabo v veterinarski medicini.

Ustrezno se opiše mehanizem delovanja ter farmakološki učinki, na katerih temelji priporočena praktična uporaba. Rezultati se izrazijo kvantitativno (na primer z uporabo krivulje učinek-odmerek, krivulje čas-učinek itd.) ter, kjer je to mogoče, v primerjavi s snovjo, katere aktivnost je dobro znana. Kadar se trdi, da je zdravilna učinkovina bolj učinkovita, se prikaže razlika in dokaže statistična značilnost.

Predloži se celotna farmakološka ocena zdravilne učinkovine, s posebnim poudarkom na mogočih sekundarnih farmakoloških učinkih. Na splošno se preučijo učinki na glavne funkcije organizma.

Preučijo se kakršen koli vpliv lastnosti zdravila (kot je način dajanja ali formulacija) na farmakološko aktivnost zdravilne učinkovine.

Preiskave se okrepijo, kadar se priporočeni odmerek približuje tistemu, ki bi lahko povzročil neželene učinke.

**▼M2**

Eksperimentalne tehnike, razen če gre za standardne postopke, se opišejo natančno, da jih je mogoče ponoviti, in preiskovalec določi njihovo veljavnost. Eksperimentalni rezultati se jasno predstavijo ter se za določene vrste preskusov navede statistična značilnost.

Razen če so podani utemeljeni nasprotni razlogi, se preučijo kvantitativne spremembe odzivov, ki so posledica večkratnega dajanja zdravila.

Fiksne kombinacije se lahko razvijejo na podlagi farmakoloških temeljev ali kliničnih indikacij. V prvem primeru farmakodinamične in/ali farmakokinetične študije izkazujejo tiste medsebojne vplive, zaradi katerih bi lahko bila kombinacija klinično uporabna. V drugem primeru, kadar se ugotavlja znanstvena razlaga za farmacevtske kombinacije s kliničnimi eksperimenti, raziskava določi, ali bodo pričakovani učinki kombinacije lahko prikazani na živalih, in preveri se vsaj pomembnost neželenih učinkov. Če kombinacija vključuje novo zdravilno učinkovino, se ta zdravilna učinkovina predhodno natančno preuči.

**A.2 Razvoj odpornosti**

Kadar so na voljo podatki o mogočem nastanku odpornih organizmov, ki so klinično pomembni, se priložijo k vlogi za zdravila za uporabo v veterinarski medicini. Pri tem je zlasti pomemben mehanizem razvoja takšne odpornosti. Predlagatelj predlaga ukrepe za omejitev razvoja odpornosti zaradi predvidene uporabe zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

Kadar je ustrezno, se navedejo sklicevanja na podatke iz dela 3.

**A.3 Farmakokinetika**

Pri oceni klinične varnosti in učinkovitosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini so zahtevani osnovni farmakokinetični podatki.

Cilji farmakokinetičnih študij na ciljni živalski vrsti se lahko razdelijo na tri glavna področja:

- (i) opisna farmakokinetika prispeva k določanju osnovnih parametrov;
- (ii) uporaba teh parametrov za raziskavo razmerij med režimom odmerjanja, plazemsko koncentracijo ter koncentracijo v tkivih ter farmakološkimi, terapevtskimi ali toksičnimi učinki;
- (iii) kadar je ustrezno, primerjava kinetike pri različnih ciljnih vrstah in ugotavljanje mogočih razlik v vrsti, ki vplivajo na varnost ciljnih živali in učinkovitost zdravila za uporabo v veterinarski medicini pri ciljnih živali.

Pri ciljni živalski vrsti so študije farmakokinetike po pravilu potrebne za dopolnitev farmakodinamičnih študij za podporo določitvi učinkovitih režimov odmerjanja (način in mesto dajanja, odmerek, časovni interval med dajanji, število dajanj itd.). Dodatne farmakokinetične študije so včasih potrebne za določitev režimov odmerjanja v skladu z nekaterimi značilnostmi populacije.

Kadar se farmakokinetične študije predložijo v skladu z delom 3, se lahko navedejo sklicevanja na takšne študije.

Pri novih kombinacijah znanih snovi, ki so bile preučevane v skladu z določbami te direktive, se farmakokinetične študije fiksnih kombinacij ne zahtevajo, če se lahko utemelji, da dajanje zdravilnih učinkovin v fiksni kombinaciji ne spreminja njihovih farmakokinetičnih lastnosti.

Za določitev bioekvivalence se izvedejo ustrezne študije biološke uporabnosti:

- kadar se primerja reformulirano zdravilo za uporabo v veterinarski medicini z obstoječim,
- kadar so potrebne za primerjavo nove metode ali načina dajanja zdravila z obstoječim.

**B. Toleranca pri ciljni živalski vrsti**

Preuči se lokalna in sistemska toleranca zdravila za uporabo v veterinarski medicini pri ciljni živalski vrsti. Namen teh študij je opredeliti znake netolerance in določiti ustrezno mejo varnosti pri uporabi priporočenih načinov dajanja. To se lahko doseže s povečevanjem terapevtskega odmerka in/ali trajanja zdravljenja. Poročilo o preskušanju vključuje podrobne podatke o vseh predvidenih farmakoloških učinkih in vseh neželenih učinkih.

▼ **M2****POGLAVJE II: KLINIČNE ZAHTEVE****1. Splošna načela**

Namen kliničnih preskušanj je dokazati ali podkrepiti učinek zdravila za uporabo v veterinarski medicini pri dajanju zdravila v priporočenih odmerkih in na priporočene načine ter določiti indikacije in kontraindikacije glede na vrsto, starost, pasmo in spol, navodila za uporabo ter neželene učinke.

Eksperimentalni podatki se potrdijo s podatki, pridobljenimi v normalnih pogojih na terenu.

Razen če je utemeljeno drugače, se klinična preskušanja izvedejo s kontrolnimi živalmi (kontrolirana klinična preskušanja). Pridobljene rezultate učinkovitosti je treba primerjati z rezultati, pridobljenimi na ciljni živalski vrsti, ki je prejela zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, odobreno v Skupnosti za enake indikacije uporabe pri ciljni živalski vrsti, ali placebo ali ni bila zdravljena. Poroča se o vseh pozitivnih ali negativnih rezultatih.

Razen če je utemeljeno drugače, se pri načrtovanju protokola, analizi in oceni kliničnih preskušanj uporabljajo uveljavljena statistična načela.

Pri zdravilu za uporabo v veterinarski medicini, namenjenemu primarno za spodbujanje proizvodnosti, se pozornost nameni predvsem:

1. donosnosti živalskega proizvoda;
2. kakovosti živalskega proizvoda (organoleptična, hranilna, higienska in tehnološka kakovost);
3. hranilni učinkovitost ter rasti ciljne živalske vrste;
4. splošnemu zdravstvenemu stanju ciljne živalske vrste.

**2. Izvajanje kliničnih preskušanj**

Vsa veterinarska klinična preskušanja se izvajajo v skladu s podrobnimi protokoli preskušanja.

Razen če je utemeljeno drugače, se klinična terenska preskušanja izvajajo v skladu z uveljavljenimi načeli dobre laboratorijske prakse.

Pred začetkom vsakega terenskega preskušanja se pridobi in dokumentira soglasje lastnika živali, ki se uporabljajo v preskušanju. Še zlasti se lastnika živali pisno obvesti o posledicah sodelovanja v preskušanju glede poznejše oddaje zdravljene živali ali pridobivanja živil iz tako zdravljene živali. Kopija tega obvestila, ki ga lastnik živali podpiše in datira, se vključi v dokumentacijo o preskušanju.

Razen če se terensko preskušanje izvaja s slepim preskusom, se za označevanje formulacij, namenjenih za uporabo v veterinarskih terenskih preskušanjih, uporabljajo določbe členov 55, 56 in 57. V vseh primerih je na nalepki jasen in neizbrisen napis „samo za veterinarsko terensko preskušanje“.

**POGLAVJE III: PODROBNI PODATKI IN DOKUMENTI**

Dokumentacija o učinkovitosti vključuje vso predklinično in klinično dokumentacijo in/ali rezultate preskušanj, ugodne ali neugodne za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, da se omogoči objektivna celotna ocena tveganj/koristi zdravila.

**1. Rezultati predkliničnih preskušanj**

Kadar je mogoče, se podajo podrobni podatki o rezultatih:

- (a) preskusov, ki preučujejo farmakološka delovanja;
- (b) preskusov, ki preučujejo farmakodinamične mehanizme, ki podpirajo terapevtske učinke;
- (c) preskusov, ki preučujejo glaven farmakokinetični profil;
- (d) preskuse, ki preučujejo varnost ciljne živali;
- (e) preskuse, ki preučujejo odpornost.

Če se med preskusi pojavijo nepričakovani rezultati, jih je treba natančno opisati.

Poleg tega se predložijo naslednji podrobni podatki za vse predklinične študije:

- (a) povzetek;

**▼ M2**

- (b) podroben eksperimentalni protokol z opisom uporabljenih metod, opreme in materialov, podatke kot so vrsta, starost, teža, spol, število, pasma ali rod živali, identifikacija živali, odmerki, način ter načrt dajanja zdravila;
- (c) kadar je ustrezno, statistična analiza rezultatov;
- (d) objektivna razprava pridobljenih rezultatov s sklepom o učinkovitosti in varnosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

Popolna ali delna opustitev teh podatkov se utemelji.

**2. Rezultati kliničnih preskušanj**

Vsak preiskovalec poda vse podrobne podatke pri individualnem zdravljenju kot ločeno individualno poročilo, pri skupinskem zdravljenju pa kot skupno poročilo.

Navedejo se naslednji podrobni podatki:

- (a) ime, naslov, funkcija in izobrazba pooblaščenega preiskovalca;
- (b) kraj in datum zdravljenja; ime in naslov lastnika živali;
- (c) podatki o protokolu kliničnega preskušanja z opisom uporabljenih metod, vključno z metodami naključnega izbora ter slepega preskušanja, podatki o načinu dajanja zdravila, časovnem razporedu dajanja zdravila, odmerkih, identifikaciji poskusnih živali, vrsti, pasmi ali rodu, starosti, teži, spolu, fiziološkem stanju;
- (d) metoda gospodarjenja z živalmi ter njihovega hranjenja z navedbo sestave krme ter lastnosti in količine kakršnih koli krmnih dodatkov;
- (e) zgodovina primera (čim bolj izčrpno), vključno s pojavom in potekom trenutne bolezni;
- (f) diagnoza ter sredstva, uporabljena za postavitev diagnoze;
- (g) klinični znaki, po možnosti v skladu z uveljavljenimi načeli;
- (h) natančen opis formulacije zdravila za uporabo v veterinarski medicini, uporabljenega v kliničnem preskušanju, ter fizikalnih in kemijskih rezultatov poskusa za ustrezne serije;
- (i) odmerki zdravila za uporabo v veterinarski medicini, metoda, način in pogostost dajanja zdravila ter kakršni koli preventivni ukrepi, ki so bili sprejeti med dajanjem zdravila (trajanje vbrizgavanja itd.);
- (j) trajanje zdravljenja ter čas opazovanja po zdravljenju;
- (k) vsi podatki o drugih zdravljenjih za uporabo v veterinarski medicini, ki so bila uporabljena med preskušanjem, pred ali sočasno s preskušanim zdravilom, ter v slednjem primeru, podrobne podatke o kakršnih koli ugotovljenih medsebojnih vplivih;
- (l) vsi rezultati kliničnih preskušanj, ki v celoti opisujejo rezultate na podlagi meril učinkovitosti in končnih točk, opredeljenih v protokolu kliničnega preskusa, ter po potrebi rezultati statističnih analiz;
- (m) vsi podrobni podatki o kakršnih koli nenamernih učinkih, škodljivih ali ne, ter o vseh posledičnih ukrepih; če je mogoče, se razišče povezava med vzroki in posledicami;
- (n) po potrebi učinek na proizvodnost živali;
- (o) učinki na kakovost živil, pridobljenih iz zdravljenih živali, zlasti v primeru zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki so namenjena uporabi kot spodbujevalci proizvodnosti;
- (p) sklep o varnosti in učinkovitosti v vsakem posameznem primeru ali povzetek pogostosti ali drugih ustreznih parametrov, ki zadevajo specifično skupinsko zdravljenje.

Opustitev ene ali več postavk od (a) do (p) se utemelji.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom zagotovi, da se originalni dokumenti, ki predstavljajo podlago za predložene podatke, hranijo vsaj pet let po tem, ko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ni več odobreno.

▼ **M2**

Pri vsakem kliničnem preskusu se klinične ugotovitve strnejo v povzetek preskusov in rezultatov, v katerem so navedeni predvsem:

- (a) število kontrolnih in preskusnih živali, zdravljenih posamezno ali skupinsko, razdeljenih glede na vrsto, pasmo ali rod, starost in spol;
- (b) število živali, ki so bile predčasno izločene iz preskušanj ter razlogi za izločitev;
- (c) za kontrolne živali podatki o tem, ali:
  - niso prejele ničesar ali
  - so prejele placebo ali
  - so prejele drugo zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, odobreno v Skupnosti za uporabo za isto indikacijo pri isti ciljni živalski vrsti, ali
  - so prejele isto zdravilno učinkovino, ki se preskuša, v drugačni formulaciji ali na drugačen način;
- (d) pogostost ugotovljenih neželenih učinkov;
- (e) ugotovitve o vplivu na proizvodnost živali, kadar je ustrezno;
- (f) podatki o poskusnih živalih, pri katerih je tveganje povečano zaradi njihove starosti, načina gojenja ali hranjenja ali namena njihove uporabe, ali živalih, pri katerih fiziološko ali patološko stanje zahteva posebno obravnavo;
- (g) statistična analiza rezultatov.

Na koncu preiskovalec pripravi splošne sklepne ugotovitve o učinkovitosti in varnosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini pod predlaganimi pogoji uporabe in predloži kakršne koli informacije o indikacijah in kontraindikacijah, odmerkih, povprečnem trajanju zdravljenja, kadar je ustrezno, kakršnih koli ugotovljenih medsebojnih vplivih z drugimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini ali krmnimi dodatki, ter o posebnih previdnostnih ukrepih, ki jih je treba upoštevati med zdravljenjem, ter kliničnih simptomih prevelikega odmerjanja, kadar so ugotovljeni.

Pri zdravilih s fiksno kombinacijo preiskovalec pripravi tudi sklepne ugotovitve o varnosti in učinkovitosti zdravila v primerjavi z ločenim dajanjem zdravilnih učinkovin, ki so vključene v zdravilo.

## NASLOV II

### ZAHTEVE ZA IMUNOLOŠKA ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Brez poseganja v posebne zahteve iz zakonodaje Skupnosti za nadzor in izkoreninjenje posebnih nalezljivih živalskih bolezni se naslednje zahteve uporabljajo za imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini, razen ko so zdravila namenjena uporabi pri nekaterih vrstah ali za posebne indikacije, opredeljene v naslovu III in ustreznih smernicah.

#### DEL 1: *POVZETEK VLOGE*

##### A. UPRAVNE INFORMACIJE

Imunološko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, ki je predmet vloge, se opredeli z lastnim imenom in imeni zdravilnih učinkovin, biološko aktivnostjo, potenco ali titrom, farmacevtsko obliko, načinom dajanja zdravila, kadar je ustrezno, ter opisom končnega pakiranja zdravila, ki vključuje ovojnino, oznake in navodila za uporabo. Topila se lahko pakirajo skupaj s stekleničko cepiva ali ločeno.

Informacije o topilih, potrebne za pripravo končnega pripravka cepiva, se vključijo v vlogo. Imunološko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini se šteje kot eno zdravilo, tudi če je potrebnih več topil za pripravo različnih pripravkov končnega zdravila, ki se lahko dajejo na različnega načine ali z različnimi metodami.

Predloži se ime in naslov predlagatelja, ime in naslov izdelovalca in obratov, vključenih v različne stopnje izdelave in kontrole (vključno z izdelovalcem končnega zdravila in izdelovalci zdravilnih učinkovin), in kadar je ustrezno, ime in naslov uvoznika.

Predlagatelj navede število in naslove zvezkov dokumentacije, ki je priložena vlogi, ter kateri vzorci, če ti obstajajo, so priloženi.

▼ **M2**

K upravnim informacijam se priložijo kopije dokumentov, ki dokazujejo, da ima izdelovalec dovoljenje za izdelavo imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini, kakor to določa člen 44. Poleg tega se predloži seznam organizmov, ki so bili uporabljeni v obratu izdelave.

Predlagatelj predloži seznam držav, ki so mu izdale dovoljenje, in seznam držav, v katerih je bila vloga vložena ali zavrnjena.

#### B. POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Predlagatelj predlaga povzetek glavnih značilnosti zdravila v skladu s členom 14.

Predlagano besedilo oznake na stični in zunanji ovojnini ter navodilo za uporabo, kadar je zahtevano v skladu s členom 61, se pripravi v skladu z naslovom V te direktive. Poleg tega predlagatelj predloži enega ali več vzorcev ali osnutkov končnih pakiranj zdravila za uporabo v veterinarski medicini v vsaj enem uradnem jeziku Evropske unije; osnutek je lahko črno-bel in v elektronski obliki, kadar je bilo pridobljeno soglasje pristojnega organa.

#### C. PODROBNI IN KRITIČNI POVZETKI

Vsak podroben in kritičen povzetek, kakor je opredeljen v drugem pododstavku člena 12(3), se pripravi ob upoštevanju znanstvenih spoznanj ob predložitvi vloge. Povzetek vsebuje oceno raznih preskusov in preskušanj iz vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom ter obravnava vse točke v zvezi z oceno kakovosti, varnosti in učinkovitosti imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini. V njem se navedejo podrobni rezultati predloženih preskusov in preskušanj ter natančna bibliografska sklicevanja.

Vsi pomembni podatki se povzamejo v dodatku k podrobnim in kritičnim povzetkom, če je to le mogoče v obliki tabel ali grafov. Podrobni in kritični povzetki vsebujejo natančna sklicevanja na informacije, ki jih vsebuje glavna dokumentacija.

Podrobni in kritični povzetki se podpišejo in datirajo ter se priložijo informacije o izobrazbi, usposabljanju ter poklicnih izkušnjah izvedenca. Z izjavo se opredeli tudi poslovna povezava med izvedencem in predlagateljem.

#### DEL 2: *KEMIJSKE, FARMACEVTSKE IN BIOLOŠKE/MIKROBIOLOŠKE INFORMACIJE (KAKOVOST)*

Vsi postopki preskušanja izpolnjujejo potrebna merila za analizo in nadzor kakovosti vhodnih snovi in končnih zdravil ter so potrjeni. Predložijo se rezultati potrjitvenih študij. Ustrezno podrobno se opišejo kakršne koli posebne naprave in oprema, po možnosti s shemo. Dodajo se formule laboratorijskih reagentov in, kadar je ustrezno, postopek izdelave.

Pri postopkih preskušanja, vključenih v *Evropsko farmakopejo* ali farmakopejo države članice, se lahko ta opis nadomesti s podrobnim sklicem na zadevno farmakopejo.

Kadar je na voljo, se uporablja kemijska in biološka referenčna snov iz *Evropske farmakopeje*. Kadar se uporabijo drugi referenčni pripravki in standardi, se opredelijo in podrobno opišejo.

#### A. PODROBNI PODATKI O KAKOVOSTNI IN KOLIČINSKI SESTAVI ZDRAVILA

##### 1. Podrobni podatki o kakovostni sestavi

„Podrobni podatki o kakovostni sestavi“ vseh sestavin imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini pomenijo navedbo ali opis:

- zdravilnih učinkovin,
- sestavin dodatkov,
- sestavin pomožnih snovi ne glede na njihovo vrsto ali uporabljeno količino, vključno s konzervansi, stabilizatorji, emulgatorji, barvili, snovmi za izboljšanje okusa, aromami, označevalci itd.,
- sestavin farmacevtske oblike, ki se daje živalim.

Ti podrobni podatki se dopolnijo s kakršnimi koli ustreznimi podatki o vsebniku, in kadar je ustrezno, načinu zapiranja vsebnika, s podatki o pripomočkih, s katerimi se bo zdravilo za uporabo v veterinarski medicini uporabljalo ali dajalo in ki se bodo dostavili skupaj z zdravilom. Če pripomoček ni priložen imunolo-



▼ **M2**

škemu zdravilu za uporabo v veterinarski medicini, se priložijo ustrezne informacije o pripomočku, kadar je to primerno za oceno zdravila.

## 2. „Običajna terminologija“

„Običajna terminologija“, ki se uporablja pri opisovanju sestavin imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini, pomeni ne glede na uporabo drugih določb člena 12(3)(c):

- pri snoveh, ki so navedene v *Evropski farmakopeji* ali, kadar ta ne obstaja, farmakopeji ene od držav članic, glavni naslov v zadevni monografiji, ki bo obvezen za vse takšne snovi, s sklicem na zadevno farmakopejo,
- pri drugih snoveh mednarodno nelastniško ime, ki ga priporoča Svetovna zdravstvena organizacija, ki ga lahko spremlja neko drugo nelastniško ime, ali, kadar ti imeni ne obstajata, natančna znanstvena oznaka; pri snoveh, ki nimajo mednarodnega nelastniškega imena ali natančne znanstvene oznake, se opiše, kako in iz česa so pripravljene, in kadar je ustrezno, se dodajo še drugi ustrezni podatki,
- barvila s kodami iz Direktive 78/25/EGS se označijo s kodo „E“.

## 3. Podrobni podatki o količinski sestavi

Za „podrobne podatke o količinski sestavi“ zdravilnih učinkovin imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini je treba, če je to le mogoče, opredeliti število organizmov, vsebnost specifičnih beljakovin, maso, število mednarodnih enot (IE) ali enot biološke aktivnosti na enoto odmerka ali volumna, pri dodatkih in pomožnih snoveh pa maso ali volumen, ob upoštevanju podatkov iz oddelka B.

Kadar je določena mednarodna enota biološke aktivnosti, se uporabi.

Enote biološke aktivnosti, za katere ne obstajajo objavljeni podatki, se izrazijo na način, da zagotavljajo nedvoumno informacijo o aktivnosti sestavin, npr. z navedbo imunološkega učinka, na podlagi katerega se določa odmerek.

## 4. Razvoj zdravila

Predloži se obrazložitev glede sestave, sestavin in vsebnika, ki jo podpirajo znanstveni podatki o razvoju zdravila. Navede in obrazloži se presežek.

### B. OPIS POSTOPKA IZDELAVE

Opis postopka izdelave, ki je priložen vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v skladu s členom 12(3)(d), se pripravi tako, da ustrezno opisuje naravo uporabljenih postopkov.

V ta namen opis vsebuje najmanj:

- različne stopnje izdelave (vključno s postopki izdelave antigena in postopki čiščenja), tako da je mogoče oceniti ponovljivost postopka izdelave in tveganje neželenih učinkov na končna zdravila, kot je na primer mikrobiološka onesnaženost; prikaže se postopek potrditve ključnih stopenj postopka izdelave in postopek potrditve celotnega postopka izdelave ob upoštevanju rezultatov 3 zaporednih serij, dobljenih pri opisani metodi,
- v primeru neprekinjene izdelave vse podrobne podatke o sprejetih preventivnih ukrepih za zagotavljanje homogenosti in konsistentnosti med serijami končnega zdravila,
- seznam vseh snovi, uporabljenih v ustreznih stopnjah, vključno s tistimi, ki jih med izdelavo ni mogoče reciklirati,
- podatke o mešanju in podrobne podatke o količini vseh uporabljenih snovi,
- navedbo stopenj izdelave, v katerih se opravi vzorčenje za kontrolne preskuse med izdelavo.

### C. IZDELAVA IN KONTROLA VHODNIH SNOVI

V tem odstavku so „vhodne snovi“ vse sestavine, uporabljene pri izdelavi imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini. Gojišče za celične kulture, ki je sestavljeno iz številnih sestavin in se uporablja pri izdelavi zdravilne učinkovine, se šteje kot ena vhodna snov. Kakovostna in količinska sestava katerega koli gojišča za celične kulture se predloži, kadar organi menijo, da je ta informacija pomembna za kakovost končnega zdravila in za tveganja, ki jih lahko

▼ **M2**

predstavlja. Če se pri pripravi gojišča za celične kulture uporabijo snovi živalskega izvora, se navedejo uporabljene živalske vrste in tkiva.

Vloga vključuje specifikacije, informacije o preskusih, ki se izvajajo za nadzor kakovosti vseh serij vhodnih snovi, in rezultate serije za vse sestavine ter se predloži v skladu z naslednjimi določbami.

### 1. Vhodne snovi, navedene v farmakopejah

Monografije *Evropske farmakopeje* se uporabljajo za vse vhodni snovi, ki so v njej navedene.

Za druge snovi lahko vsaka država članica zahteva, da se upošteva njena nacionalna farmakopeja, kadar gre za zdravila, ki se izdelujejo na njenem ozemlju.

Za sestavine, ki izpolnjujejo zahteve *Evropske farmakopeje* ali farmakopeje ene od držav članic, se šteje, da v zadostni meri izpolnjujejo pogoje iz člena 12(3)(i). V tem primeru se lahko opis analitskih metod nadomesti s podrobnim sklicem na zadevno farmakopejo.

Barvilo v vseh primerih izpolnjuje zahteve iz Direktive 78/25/EGS.

Rutinski preskusi, ki se izvajajo za vsako serijo vhodnih snovi, morajo biti taki, kot so bili navedeni v vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom. Če se uporabljajo še drugi preskusi, ki niso navedeni v farmakopeji, se morajo predložiti dokazi, da vhodne snovi izpolnjujejo zahteve glede kakovosti iz navedene farmakopeje.

Kadar so specifikacija ali druge določbe iz monografije *Evropske farmakopeje* ali farmakopeje države članice nezadostne za zagotovitev kakovosti snovi, lahko pristojni organi od predlagatelja vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom zahtevajo ustreznejše specifikacije. Domnevna nezadostnost se sporoči organom, pristojnim za zadevno farmakopejo.

Kadar vhodna snov ni opisana niti v *Evropski farmakopeji* niti v farmakopeji države članice, se lahko sprejme skladnost z monografijo farmakopeje tretje države; v takih primerih predlagatelj predloži kopijo monografije, po potrebi potrditvev postopkov preskušanj, ki jih monografija navaja, ter, kadar je to potrebno, prevod.

Kadar se uporabljajo vhodne snovi živalske izvora, so v skladu z ustreznimi monografijami, vključno s splošnimi monografijami in splošnimi poglavji *Evropske farmakopeje*. Preskusi in kontrole, ki se izvajajo, morajo biti primerni za vhodno snov.

Predlagatelj predloži dokumentacijo, ki dokazuje, da vhodne snovi in izdelava zdravila za uporabo v veterinarski medicini izpolnjuje zahteve iz *Navodil o zmanjšanju tveganja prenosa povzročiteljev živalske spongiformne encefalopatije z zdravili za uporabo v humani in veterinarski medicini* ter zahteve iz ustreznih monografij *Evropske farmakopeje*. Kot dokaz izpolnjevanja zahtev se lahko uporabi certifikat o ustreznosti, ki ga je izdala Evropska direkcija za kakovost zdravil in zdravstva, s sklicem na ustrezno monografijo *Evropske farmakopeje*.

### 2. Vhodne snovi, ki niso navedene v farmakopeji

#### 2.1 Vhodne snovi biološkega izvora

Opišejo se v obliki monografije.

Kadar koli je mogoče, temelji izdelava cepiva na sistemu matične serije ter na vzpostavljenih celičnih serijah. Pri izdelavi imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini, sestavljenih iz serumov, se navedejo izvor ter splošno zdravstveno in imunološko stanje proizvodne živali, uporabljajo pa se opredeljeni zbirni izvorni snovi.

Opiše in dokumentira se izvor vhodnih snovi, vključno z zemljepisno regijo, in njihova zgodovina. Pri gensko pridobljenih vhodnih snoveh ta informacija vsebuje podrobne podatke, kot so opis začetnih celic ali sevov, priprava ekspresijskega vektorja (ime, izvor, funkcija replikona, ojačevalec promotorja ter drugi regulacijski elementi), kontrola zaporedja učinkovito vrinjene DNK ali RNK, oligonukleotidno zaporedje plazmidnega vektorja v celicah, uporabljeni plazmid za kotransfekcijo, dodani ali izbrisani geni, biološke lastnosti končno spremenjenih celic ter izraženi geni, število kopij in genska stabilnost.

Pri matičnem materialu, vključno s celičnimi linijami ter surovim serumom za proizvodnjo anti-seruma, se preskusi istovetnost in prisotnost naključnih snovi.

▼ **M2**

Predložijo se informacije o vseh snoveh biološkega izvora, uporabljenih pri kateri koli stopnji postopka izdelave. Te informacije vključujejo:

- podatke o izvoru snovi,
- podatke o predelavi, čiščenju, inaktivaciji, potrditvi teh postopkov ter kontrol med izdelavo,
- podatke o kakršnih koli preskusih onesnaženosti, opravljenih na vsaki seriji snovi.

Če se ugotovi ali sumi na prisotnost naključnih snovi, se ustrezeni material zavrže ali uporabi v izjemnih okoliščinah le, kadar nadaljnja predelava zdravila zagotavlja, da se te snovi lahko odstranijo in/ali inaktivirajo; odstranitev in/ali inaktivacija takšnih naključnih snovi se dokaže.

Pri uporabi celičnih linij se dokaže, da se lastnosti celic niso spremenile vse do najvišje ravni prenosa med postopkom izdelave.

Pri živih oslABLjenih cepivih je treba podati dokaz o stabilnih lastnostih oslABLjenega matičnega materiala.

Priloži se dokumentacija, ki dokazuje, da matični materiali, celične linije, serije serumov in drugi materiali, ki izvirajo iz živalskih vrst, pri katerih lahko pride do prenosa transmisivne spongiformne encefalopatije, izpolnjujejo Navodila o zmanjšanju tveganja prenosa povzročiteljev živalske spongiformne encefalopatije z zdravili za uporabo v humani in veterinarski medicini in ustrezne monografije Evropske farmakopeje. Kot dokaz izpolnjevanja zahtev se lahko uporabi certifikat o ustreznosti, ki ga je izdala Evropska direkcija za kakovost zdravil in zdravstva, s sklicem na ustrezno monografijo *Evropske farmakopeje*.

Na zahtevo se zagotovijo vzorci biološke vhodne snovi ali reagentov, uporabljenih v postopkih preskušanja, da se pristojnemu organu omogoči preverjanje preskusov.

## 2.2 Vhodne snovi nebiološkega izvora

Opis v obliki monografije vključuje:

- ime vhodne snovi, ki izpolnjuje zahteve iz točke 2 dela A, se dopolni s kakršno koli blagovno ali znanstveno sopomenko,
- opis vhodne snovi v podobni obliki, kakor jo *Evropska farmakopeja* uporablja za opis snovi,
- funkcija vhodne snovi,
- metode identifikacije,
- navedejo se vsi posebni previdnostni ukrepi, ki so morda potrebni med shranjevanjem vhodne snovi, in po potrebi rok uporabnosti.

## D. KONTROLNI PRESKUSI MED POSTOPKOM IZDELAVE

1. Vloga vključuje podrobne podatke o kontrolnih preskusih, ki se izvedejo na vmesnih zdravilih za potrditev konsistentnosti postopka izdelave končnega zdravila.
2. Pri inaktiviranih ali detoksificiranih cepivih se inaktivacija ali detoksifikacija preskusi med vsakim postopkom izdelave neposredno po postopku inaktivacije ali detoksifikacije in po nevtralizaciji, če do nje pride, vendar pred naslednjim postopkom izdelave.

## E. KONTROLNI PRESKUSI KONČNEGA ZDRAVILA

Za vse preskuse se za oceno kakovosti pripravijo dovolj podrobni opisi metod, ki se uporabijo pri analizi končnega zdravila.

Vloga vključuje podrobne podatke o kontrolnih preskusih končnega zdravila. Kadar obstajajo ustrezne monografije in če se uporabljajo postopki preskušanja ter mejne vrednosti, ki niso navedeni v monografiji *Evropske farmakopeje* ali, kadar ta ne obstaja, farmakopeji države članice, je treba predložiti dokaz, da bi končno zdravilo, če bi se preskus izvajal v skladu z navedenimi monografijami, lahko ustrezal zahtevam iz farmakopeje za zadevno farmacevtsko obliko. V vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom se navedejo preskusi, ki se izvajajo na reprezentativnih vzorcih za vsako serijo končnega zdravila. Navede se pogostost preskusov, ki se ne izvajajo na vsaki seriji. Navedejo se meje za sproščanje.

**▼M2**

Kadar je na voljo, se uporablja kemijska in biološka referenčna snov iz *Evropske farmakopeje*. Kadar se uporabijo drugi referenčni pripravki in standardi, se opredelijo in podrobno opišejo.

**1. Splošne lastnosti končnega zdravila**

Preskusih splošnih lastnosti, kadar je mogoče, nanašajo na povprečno maso in največja odstopanja, mehanske, fizikalne ali kemijske preskuse ter fizikalne lastnosti, kot so gostota, pH, viskoznost itd. Pri vsakem posameznem primeru predlagatelj za vsako lastnost navede specifikacije z ustreznimi mejami zaupanja.

**2. Identifikacija zdravilnih učinkovin**

Kadar je treba, se izvede specifičen preskus identifikacije.

**3. Titer ali potenca serije**

Določanje količine zdravilne učinkovine se izvede za vsako serijo, da se dokaže, da je v vsaki seriji ustrezna potenca ali titer in se tako zagotovi njena varnost in učinkovitost.

**4. Identifikacija in določanje vsebnosti dodatkov**

Če so postopki preskušanja na voljo, se potrdi količina in lastnosti dodatkov ter njihovih sestavin v končnem zdravilu.

**5. Identifikacija in določanje vsebnosti pomožnih snovi**

Če je treba, se opravi vsaj preskus identifikacije pomožnih snovi.

Pri konzervansih je obvezen preskus zgornje in spodnje mejne vrednosti. Preskus zgornje mejne vrednosti je obvezen za katero koli drugo pomožno snov, ki bi lahko povzročila neželene učinke.

**6. Preskusi varnosti**

Poleg rezultatov preskusov, ki se predložijo v skladu z delom 3 tega naslova (Preskusi varnosti), se predložijo podrobni podatki o preskusih varnosti serije. Prednostno so to študije o prevelikem odmerjanju, ki se izvedejo na najmanj eni od najbolj občutljivih ciljnih vrst ter vsaj za tisti priporočeni način dajanja zdravila, ki predstavlja največje tveganje. Rutinsko izvajanje preskusa varnosti serije se lahko opusti zaradi boljšega počutja živali, ko je bilo pregledanih zadostno število zaporednih proizvodnih serij in ko je bilo ugotovljeno, da so te serije v skladu s preskusom.

**7. Preskus sterilnosti in čistosti**

Izvedejo se ustrezni preskusi, da se dokaže odsotnost naključnih snovi ali drugih snovi glede na naravo imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini ter metode in pogoje izdelave. Če se pri vsaki seriji rutinsko izvaja manj preskusov, kot jih zahteva ustrezná *Evropska farmakopeja*, so ti preskusi v skladu z monografijo. Predloži se dokaz, da bi imunološko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini izpolnjevalo zahteve, če bi bilo v celoti preskušeno v skladu z monografijo.

**8. Rezidualna vlaga**

Pri vsaki seriji lipofiliziranega zdravila se določi rezidualna vlaga.

**9. Inaktivacija**

Za inaktivirana cepiva se izvede preskus potrditve inaktivacije zdravila v končnem vsebniku, razen če je bil izveden v poznejših stopnjah izdelave.

**F. KONSISTENTNOST MED SERIJAMI**

Za zagotovitev konsistentnosti kakovosti zdravila med serijami in za dokaz izpolnjevanja specifikacij se predloži celoten protokol o treh zaporednih serijah z rezultati vseh preskusov, opravljenih med izdelavo ali na končnem zdravilu.

**G. PRESKUSI STABILNOSTI**

Podrobni podatki in dokumentacija, ki so priloženi vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v skladu s členom 12(3)(f) in (i), se predložijo v skladu z naslednjimi zahtevami.

**▼ M2**

Opišejo se preskusi za potrditev predlaganega roka uporabnosti. Ti preskusi se vedno izvajajo v dejanskem času; izvedejo se na zadostnem številu serij, pripravljenih v skladu z opisanim postopkom izdelave, ter na zdravilih v končnih vsebnikih; vključujejo preskuse biološke in fizikalno-kemijske stabilnosti.

V sklepnih ugotovitvah se navedejo rezultati analiz, ki utemeljujejo predlagani rok uporabnosti pod vsemi predlaganimi pogoji shranjevanja.

Kadar se zdravila dajejo s krmo, se po potrebi predložijo informacije o roku uporabnosti zdravila v različnih stopnjah mešanja, kadar se vmešavajo v skladu s priporočenimi navodili.

Kadar je treba končno zdravilo pred uporabo rekonstituirati ali se daje v pitni vodi, so zahtevani podatki o predlaganem roku uporabnosti za zdravilo, rekonstituirano v skladu s priporočili. Predložijo se podatki, ki podpirajo predlagani rok uporabnosti za rekonstituirano zdravilo.

Podatki o stabilnosti, pridobljeni na kombiniranih zdravilih, se lahko uporabijo kot predhodni podatki za izvedena zdravila, ki vsebujejo eno ali več istih sestavin.

Predlagani rok uporabnosti po odprtju se utemelji.

Dokaže se učinkovitost kakršnega koli sistema konzerviranja.

Informacije o učinkovitosti konzervansov v drugih podobnih imunoloških zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki jih predloži isti izdelovalec, morda zadoščajo.

**H. DRUGE INFORMACIJE**

V dokumentacijo se lahko vključijo informacije o kakovosti imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki niso zajete v predhodnih oddelkih.

**DEL 3: PRESKUSI VARNOSTI****A. UVOD IN SPLOŠNE ZAHTEVE**

Preskusi varnosti obravnavajo mogoča tveganja zaradi uporabe imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini pod predlaganimi pogoji uporabe pri živalih: tveganja se ocenijo glede na mogoče koristi zdravila.

Kadar imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini vsebujejo žive organizme, zlasti tiste, ki bi se lahko razširili prek cepljenih živali, se ocenijo mogoča tveganja za necepljene živali iste vrste ali za druge morebitno izpostavljene vrste.

Študije varnosti se izvedejo na ciljni vrsti. Odmerek, ki se uporabi, je količina zdravila, ki je priporočena za uporabo, serija, ki se uporabi pri preskušanju varnosti, pa je ena od serij, pripravljenih v skladu s postopkom izdelave, opisanim v delu 2 vloge.

Kadar imunološko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini vsebuje živ organizem, je odmerek, ki se uporabi v laboratorijskih preskusih, opisanih v oddelkih B.1 in B.2, količina zdravila, ki vsebuje najvišji titer. Koncentracija antigena se po potrebi prilagodi, da se doseže zahtevan odmerek. Pri inaktiviranih cepivih je odmerek, ki se uporabi, količina, ki je priporočena za uporabo z najvišjim antigenom, razen če je drugače utemeljeno.

Dokumentacija o varnosti se uporabi za oceno mogočih tveganj, ki so lahko posledica izpostavitve človeka zdravilu za uporabo v veterinarski medicini, na primer med dajanjem zdravila živali.

**B. LABORATORIJSKI PRESKUSI****1. Varnost dajanja enega odmerka**

Imunološko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini se daje v priporočenem odmerku ter na predlagan način za vsako živalsko vrsto in kategorijo, ki ji je zdravilo namenjeno, vključno z živalmi z najnižjo starostjo. Živali se opazujejo ter pregledujejo na znake sistemskih in lokalnih reakcij. Kadar je ustrezno, vključujejo te študije podrobne post-mortem makroskopske in mikroskopske preiskave mesta vbrzganja. Zabeležijo se tudi druga objektivna merila, kot so rektalna temperatura ter meritve proizvodnosti.

Živali se opazujejo in pregledujejo, dokler se reakcije ne pričakujejo več, vendar mora biti v vseh primerih doba opazovanja in pregledovanja najmanj 14 dni po dajanju zdravila.

**▼ M2**

Ta študija je lahko del študije z večkratnimi odmerki iz točke 3 ali se opusti, če rezultati študije prevelikega odmerjanja iz točke 2 niso pokazali znakov ali simptomov sistemskih ali lokalnih reakcij.

**2. Varnost enkratnega dajanja zdravila v prevelikem odmerku**

Preskušanje prevelikega odmerjanja je zahtevano le za živa imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

Preveliki odmerek imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini se daje na priporočen način živalim iz najbolj občutljivih kategorij ciljne vrste, razen če je utemeljen izbor najbolj občutljivih poti izmed različnih podobnih poti. Kadar se imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini vbrizgavajo, se pri določanju odmerkov in načinov dajanja upoštevajo najvišji volumni, ki se lahko dajo na katerem koli mestu vbrizgavanja. Živali se opazujejo in pregledujejo na znake sistemskih ali lokalnih reakcij najmanj 14 dni po dajanju zdravila. Zabeležijo se tudi druga merila, kot so rektalna temperatura ter meritve proizvodnosti.

Kadar je ustrezno, vključujejo te študije podrobne post-mortem makroskopske in mikroskopske preiskave mesta vbrizgavanja, če to ni bilo storjeno pri točki 1.

**3. Varnost pri ponovljenem dajanju enega odmerka**

Kadar se imunološko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini daje večkrat kot del osnovne sheme cepljenja, se izvede študija ponovljenega dajanja enega odmerka, da se ugotovijo kakršni koli neželeni učinki, ki jih je povzročilo takšno dajanje. Ti preskusi se izvedejo pri najbolj občutljivih kategorijah ciljne vrste (kot so nekatere pasme in starostne skupine), zdravilo pa se daje na priporočen način.

Živali se opazujejo in pregledujejo na znake sistemskih ali lokalnih reakcij najmanj 14 dni po zadnjem dnevu dajanja zdravila. Zabeležijo se tudi druga objektivna merila, kot so rektalna temperatura in meritve proizvodnosti.

**4. Pregled sposobnosti razmnoževanja**

Pregled sposobnosti razmnoževanja se izvede, kadar podatki nakazujejo, da bi lahko vhodna snov, iz katere se zdravilo izdeluje, predstavljala mogoč dejavnik tveganja. Sposobnost razmnoževanja samcev ter brejih in nebrehjih samic se preuči tako, da se uporabi priporočen odmerek in najbolj občutljiv način dajanja zdravila. Poleg tega se preučijo škodljivi učinki na potomstvo, kot tudi teratogeni in abortivni učinki.

Te študije so lahko del študij varnosti iz točk 1, 2 in 3 ali terenskih študij iz oddelka C.

**5. Pregled imunoloških funkcij**

Kadar bi imunološko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini lahko imelo neželen učinek na imunski odziv cepljene živali ali njenega potomstva, se izvedejo ustrezni preskusi imunoloških funkcij.

**6. Posebne zahteve za živa cepiva****6.1 Širjenje seva cepiva**

Preuči se širjenje seva cepiva iz cepljene na necepljene ciljne živali, in sicer z uporabo priporočenega načina dajanja, pri katerem bi najverjetneje prišlo do širjenja. Poleg tega je morda treba preučiti razširitev na neciljne živalske vrste, ki bi lahko bile zelo dovzetne za živi sev cepiva.

**6.2 Razširitev v cepljeni živali**

Blato, urin, mleko, jajca, izločki iz nosu in ust ter druge izločki se preskusijo na prisotnost organizmov, kakor je ustrezno. Poleg tega se lahko zahtevajo študije razširitve seva cepiva v telesu, s posebno pozornostjo na predilekcijskih mestih za razmnoževanje organizmov. Pri živih cepivih za zoonoze v smislu Direktive 2003/99/ES Evropskega parlamenta in Sveta<sup>(1)</sup>, ki se uporabljajo pri živalih za proizvodnjo živil, te študije zlasti upoštevajo obstojnost organizmov na mestu vbrizgavanja.

<sup>(1)</sup> UL L 325, 12.12.2003, str. 31.

▼ **M2****6.3** *Vračanje virulence oslabljenega cepiva*

Vračanje virulence se preuči z matično kulturo. Če matična kultura ni na voljo v zadostni količini, se pregleda matična snov iz najnižje ravni prenosa, ki se uporablja pri izdelavi. Uporaba drugega prenosa se utemlji. Začetno cepljenje se izvede z načinom dajanja zdravila, pri katerem bi najverjetneje prišlo do vračanje virulence. Pri petih skupinah ciljnih živalih se opravijo zaporedni prenosi, razen če je utemeljeno, da se opravi več prenosov, ali je organizem prej zapustil preskusne živali. Kadar se organizem ne razmnožuje ustrezno, se v ciljni vrsti opravi najvišje možno število prenosov.

**6.4** *Biološke lastnosti seva cepiva*

Morda so potrebni še drugi preskusi za določanje čim natančnejših bioloških lastnosti seva cepiva (npr. nevrotropizem).

**6.5** *Rekombinacija ali genomske preureditve sevov*

Obrazloži se verjetnost rekombinacije ali genomske preureditve z divjimi ali drugimi sevi.

**7. Varnost uporabnikov**

Ta oddelek vključuje razpravo o učinkih, ugotovljenih pri predhodnih oddelkih, povezanih z vrsto in obsegom izpostavljenosti ljudi zdravilu, da se lahko oblikuje ustrezno opozorilo uporabnikom in določijo drugi ukrepi za obvladovanje tveganja.

**8. Študija ostankov**

Pri imunoloških zdravilih za uporabo v veterinarski medicini se študija ostankov ponavadi ne izvaja. Vendar kadar se pri izdelavi imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini uporabljajo dodatki in/ali konzervansi, se upošteva možnost, da so ostanki še vedno v živilih. Po potrebi se preučijo učinki takšnih ostankov.

Pripravi se predlog karence za zdravilo, njegova ustreznost pa se obrazloži v povezavi z drugimi opravljenimi študijami o ostankih.

**9. Medsebojni vplivi**

Če je v povzetku značilnosti zdravila izjava o ustreznosti drugih zdravil za uporabo v veterinarski medicini, se preuči varnost skupnega delovanja. Opišejo se vsi znani medsebojni vplivi z drugimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini.

**C. TERENSKÉ ŠTUDIJE**

Rezultati laboratorijskih študij se predložijo skupaj s podatki iz terenskih študij z uporabo serij v skladu s postopki izdelave, opisanimi v vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilo, razen če ni drugače utemeljeno. Pri istih terenskih študijah se lahko preučujeta varnost in učinkovitost.

**D. OCENA TVEGANJA ZA OKOLJE**

Namen ocene tveganja za okolja je oceniti mogoče škodljive učinke, ki jih lahko povzroči uporaba zdravila na okolje, ter določiti previdnostne ukrepe, potrebne za zmanjšanje takega tveganja.

Ta ocena se ponavadi izvede v dveh stopnjah. Prva stopnja ocene je vedno obvezna. Podatki iz ocene se predložijo v skladu z uveljavljenimi smericami. V oceni se navede mogoča izpostavljenost okolja zdravilu in stopnja tveganja zaradi kakršne koli takšne izpostavljenosti ob upoštevanju zlasti naslednjih točk:

- ciljne živalske vrste in predlaganega načina uporabe,
- načina dajanja zdravila, še zlasti obseg mogočega prehajanja zdravila v okoljske sisteme,
- mogoče izločanje zdravila in njegovih zdravilnih učinkovin iz zdravljenih živalih v okolje ter obstojnost teh izločkov,
- odlaganje neuporabljenih ali odpadnih zdravil.

Pri živih sevih cepiva, ki so morda zoonotska, se oceni tveganje za ljudi.

Kadar sklepne ugotovitve prve stopnje nakazujejo mogočo izpostavljenost okolja zdravilu, predlagatelj izvede še drugo stopnjo ter oceni mogoča tveganja zdravila za uporabo v veterinarski medicini za okolje. Kadar je potrebno, se izvedejo

**▼ M2**

nadaljnje študije o vplivih zdravila (zemlja, voda, zrak, vodni sistemi, neciljni organizmi).

**E. OCENA, POTREBNA ZA ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI, KI VSEBUJEJO GENSKO SPREMENJENE ORGANIZME ALI SO IZ NJIH SESTAVLJENA**

Vlogi za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebuje gensko spremenjene organizme ali je iz njih sestavljeno, se priloži dokumentacija, ki je zahtevana v skladu s členom 2 in delom C Direktive 2001/18/ES.

**DEL 4: PRESKUSI UČINKOVITOSTI**

**POGLAVJE I**

**1. Splošna načela**

Namen preskušanj, ki jih opisuje ta del, je dokazati ali potrditi učinkovitost imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini. Vse trditve predlagatelja glede lastnosti, učinkov ter uporabe zdravila se podprejo z rezultati posebnih preskušanj, ki se priložijo vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom.

**2. Izvedba preskušanj**

Vsi preskusi učinkovitosti se izvedejo ob doslednem upoštevanju podrobnega protokola preskušanja, ki se pripravi v pisni obliki pred začetkom preskušanja. Dobro počutje poskusnih živali je pod veterinarskim nadzorom ter se v celoti upošteva pri pripravi katerega koli protokola preskušanja ter skozi celotno izvajanje preskušanja.

Zahtevajo se predhodni sistematični pisni postopki za organizacijo, izvajanje, zbiranje podatkov, dokumentacijo ter preverjanje preskusov učinkovitosti.

Terenska preskušanja se izvajajo v skladu z uveljavljenimi načeli dobre laboratorijske prakse, razen če je utemeljeno drugače.

Pred začetkom vsakega terenskega preskušanja se pridobi in dokumentira soglasje lastnika živali, ki se uporabljajo v preskušanju. Še zlasti se lastnika živali pisno obvesti o posledicah sodelovanja v preskušanju glede poznejše oddaje zdravljenih živali ali pridobivanja živil iz tako zdravljenih živali. Kopija tega obvestila, ki ga lastnik živali podpiše in datira, se vključi v dokumentacijo o preskušanju.

Razen če se preskušanje izvaja s slepim preskusom, se za označevanje formulacij, namenjenih za uporabo v veterinarskih terenskih preskušanjih, uporabljajo določbe členov 55, 56 in 57. V vseh primerih je na nalepki jasen in neizbrisen napis „samo za veterinarsko terensko preskušanje“.

**POGLAVJE II**

**A. Splošne zahteve**

1. Izbor antigenov ali sevov cepiva se utemelji na podlagi epizootoloških podatkov.
2. Preskusi učinkovitosti, izvedeni v laboratoriju, so kontrolni preskusi, ki vključujejo nezdravljene kontrolne živali, razen če to ni utemeljeno zaradi dobrega počutja živali in se učinkovitost lahko drugače dokaže.

Na splošno se ta laboratorijska preskušanja podprejo s preskušnji, izvedenimi v terenskih razmerah, vključno z nezdravljenimi kontrolnimi živalmi.

Vsa preskušanja se opišejo dovolj podrobno, da se lahko ponovijo v kontrolnih preskušanjih, ki se izvedejo na zahtevo pristojnih organov. Preiskovalec dokaže veljavnost vseh uporabljenih tehnik.

Poroča se o vseh ugotovljenih ugodnih ali neugodnih rezultatih.

3. Učinkovitost imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini se dokaže za vsako kategorijo ciljnih živalske vrste, za katero se priporoča cepljenje, in to za vsak priporočen način dajanja zdravila in ob uporabi predlagane sheme dajanja zdravila. Vpliv pasivno pridobljenih protiteles in maternalnih protiteles na učinkovitost cepiva se po potrebi ustrezno oceni. Začetek in trajanje imunosti se določi in podpre s podatki iz preskušanj, razen če je utemeljeno drugače.



▼ **M2**

4. Dokaže se učinkovitost vsake sestavine večvalentega in kombiniranega imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini. Če je zdravilo priporočeno za dajanje v kombinaciji ali istočasno z nekim drugim zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, se dokaže, da sta kompatibilna.
5. Kadar koli je zdravilo del sheme cepljenja, ki jo priporoča predlagatelj, se dokaže sprožilni ali poživilni učinek ali kako zdravilo prispeva k učinkovitosti sheme v celoti.
6. Odmerek, ki se uporabi, je količina zdravila, ki je priporočena za uporabo, serija, ki se uporabi pri preskušanju učinkovitosti, pa je ena od serij, pripravljenih v skladu s postopkom izdelave, opisanim v delu 2 vloge.
7. Če je v povzetku značilnosti zdravila izjava o ustreznosti drugih imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini, se preuči učinkovitost skupnega delovanja. Opišejo se vsi drugi znani medsebojni vplivi z drugimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini. Hkratna ali simultana uporaba se lahko odobri, če je podprta z ustreznimi študijami.
8. Pri diagnostičnih imunoloških zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki se dajejo živalim, predlagatelj navede način razlage reakcij na zdravilo.
9. Za cepiva, ki so namenjena razlikovanju med cepljenimi in okuženimi živalmi (markirna cepiva), se predložijo zadostni podatki o diagnostičnih preskusih, kadar je trditev o učinkovitosti podprta z *in vitro* diagnostičnimi preskusi, da se ustrezno ocenijo trditve o markirnih lastnostih.

**B. Laboratorijska preskušanja**

1. Učinkovitost se praviloma dokaže pod dobro kontroliranimi laboratorijskimi pogoji s stimulacijo po dajanju imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini ciljnim živalim pod priporočenimi pogoji uporabe. V kolikor je mogoče, so pogoji stimulacije podobni naravnim pogojem za okužbo. Predložijo se podatki o stimulacijskem sevu in njegovi pomembnosti.

Pri živih cepivih se uporabijo serije z najnižjim titrom ali potenco, razen če je utemeljeno drugače. Pri drugih zdravilih se uporabijo serije z najnižjo vsebnostjo zdravilne učinkovine, razen če je utemeljeno drugače.

2. Če je mogoče, se opredeli in dokumentira imunski mehanizem (celično/humoralni, lokalno/sistemski imunoglobulinski razredi), ki se sproži po dajanju imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini ciljnim živalim na priporočen način.

**C. Terenska preskušanja**

1. Rezultati laboratorijskih preskušanj se dopolnijo s podatki terenskih preskušanj z uporabo serij, značilnih za postopek izdelave, opisan v vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilo, razen če ni drugače utemeljeno. Pri isti terenski študiji se lahko preučujeta varnost in učinkovitost.
2. Kadar laboratorijska preskušanja ne dokazujejo učinkovitosti, je lahko sprejemljiva tudi samo izvedba terenskih preskušanj.

**DEL 5: PODROBNI PODATKI IN DOKUMENTI****A. UVOD**

Dokumentacija o študijah varnosti in učinkovitosti vsebuje uvod, v katerem je opredeljen predmet študije in so predstavljeni preskusi, izvedeni v skladu z deloma 3 in 4, ter povzetek in natančna sklicevanja na objavljeno literaturo. Ta povzetek vsebuje objektivno razpravo o vseh ugotovljenih rezultatih in vodi v sklepno ugotovitev o varnosti in učinkovitosti imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini. Opustitev katerega koli preskusa ali preskušanja se navede in obrazloži.

**B. LABORATORIJSKE ŠTUDIJE**

Za vse študije se predloži naslednje:

1. povzetek;
2. ime organa, ki je študije izvajal;
3. podroben protokol poskusa z opisom uporabljenih metod, opreme in materialov, podatke, kot so živalska vrsta ali pasma, kategorija živali, izvor živali, identifikacija in številka živali, pogoji, pod katerimi so živali bile vzrejene in

▼ **M2**

- krmljene (med drugim se navede, ali so bile proste določenih patogenih organizmov in/ali protiteles, vrsta in količina krmnih dodatkov, ki jih je vsebovala krma), odmerek, način dajanja zdravila, shema dajanja zdravila ter datumi dajanja zdravila ter opis in obrazložitev uporabljenih statističnih metod;
4. za kontrolne živali podatek, ali so dobile placebo ali niso prejele ničesar;
  5. za zdravljene živali in kadar je ustrezno, ali so prejele preskusno zdravilo ali drugo zdravilo, odobreno v Skupnosti;
  6. vse splošne in posamezne ugotovitve ter ugodni in neugodni ugotovljeni rezultati (s povprečji in standardnimi odstopanji). Podatki se natančno opišejo, da se lahko rezultati kritično ocenijo neodvisno od razlage avtorja. Neobdelani podatki se predložijo v obliki tabele. Rezultate lahko spremljajo razlage in ilustracije v obliki kopij zapisov, fotomikrografov itd.;
  7. lastnosti, pogostost in trajanje ugotovljenih neželenih učinkov;
  8. število živali, predčasno izločenih iz študij, ter razlogi za takšno izločitev;
  9. statistična analiza rezultatov, kadar to zahteva program preskušanja, in razlike v podatkih;
  10. pojav in potek morebitne bolezni, ki se je medtem pojavila;
  11. vsi podatki o zdravljenih za uporabo v veterinarski medicini (razen tistih, ki se jih preskuša), ki jih je bilo treba dajati med potekom študije;
  12. objektivna razprava o ugotovljenih rezultatih, na podlagi katere je mogoč sklep o varnosti in učinkovitosti zdravila.

## C. TERENSKÉ ŠTUDIJE

Podrobni podatki o terenskih študijah so dovolj podrobni, da je možna objektivna ocena. Podatki vključujejo naslednje:

1. povzetek;
2. ime, naslov, funkcijo in izobrazbo pooblaščenega preiskovalca;
3. kraj in datum dajanja zdravila, identifikacijsko številko, s katero se lahko ugotovi ime in naslov lastnika živali;
4. podatke o protokolu preskušanja z opisom uporabljenih metod, opreme in materialov, podatke o načinu dajanja zdravila, shemi dajanja zdravila, odmerku, kategorijah živali, trajanju opazovanja, serološki odziv ter druge preiskave, izvedene na živalih po dajanju zdravila;
5. za kontrolne živali podatek, ali so dobile placebo ali niso prejele ničesar;
6. identifikacijo zdravljenih in kontrolnih živalih (skupinsko ali individualno, kakor je ustrezno), kot so vrsta, pasma ali rod, starost, teža, spol, fiziološko stanje;
7. kratek opis metode reje in krmljenja z navedbo lastnosti in količin dodatkov v krmi;
8. vse podrobne podatke o ugotovitvah, delovanju ter rezultatih (z navedbo povprečij in standardnih odstopanj); navedejo se posamezni podatki, kadar so bili preskusi in meritve opravljeni na posameznih živalih;
9. vse ugotovitve in ugodni ali neugodni rezultati študij z izčrpnim poročilom o ugotovitvah in rezultatih objektivnih preskusov aktivnosti, potrebnih za oceno zdravila; uporabljene tehnike se morajo specificirati ter pojasniti pomen razhajanj pri rezultatih;
10. učinke na proizvodnost živali;
11. število živali, predčasno izločenih iz študij, ter razloge za takšno izločitev;
12. lastnosti, pogostost in trajanje ugotovljenih neželenih učinkov;
13. pojav in potek morebitne bolezni, ki se je medtem pojavila;
14. vse podatke o zdravljenih za uporabo v veterinarski medicini (razen tistih, ki se jih preskuša), ki so bila dana živali pred ali hkrati s preskušanim zdravilom ali med dobo opazovanja; podatke o kakršnih koli ugotovljenih medsebojnih vplivih;
15. objektivno razpravo o ugotovljenih rezultatih, na podlagi katere je mogoč sklep o varnosti in učinkovitosti zdravila.

▼ **M2****DEL 6: BIBLIOGRAFSKA SKLICEVANJA**

Bibliografska sklicevanja, navedena v povzetku, opredeljenem v delu 1, se podrobno navedejo, in predložijo se kopije.

**NASLOV III****ZAHTEVE ZA POSEBNE VLOGE ZA PRIDOBITEV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM****1. Generična zdravila za uporabo v veterinarski medicini**

Vloge, predložene na podlagi člena 13 (generična zdravila za uporabo v veterinarski medicini), vsebujejo podatke iz delov 1 in 2 naslova I te priloge, oceno tveganja za okolje, podatke, ki dokazujejo, da ima zdravilo isto kakovostno in količinsko sestavo zdravilnih učinkovin in isto farmacevtsko obliko kot referenčno zdravilo, ter podatke, ki dokazujejo, da je zdravilo bioekvivalentno referenčnemu zdravilu. Če je referenčno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini biološko zdravilo, se upoštevajo zahteve iz oddelka 2 za podobna biološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

Za generična zdravila za uporabo v veterinarski medicini se pri podrobnih in kritičnih povzetkih o varnosti in učinkovitosti opišejo zlasti naslednji elementi:

- razlogi za trditev o bistveni podobnosti,
- povzetek nečistoč, prisotnih v serijah zdravilnih učinkovin, in nečistoč v končnem zdravilu (ter, kadar je to ustrezno, razgradnih produktov, ki nastajajo med shranjevanjem), kakor se predlagajo za uporabo v zdravilu, ki bo dano na trg, skupaj z oceno teh nečistoč,
- ocena bioekvivalenčnih študij ali utemeljitev, zakaj niso bile opravljene študije ob upoštevanju uveljavljenih smernic,
- po potrebi predlagatelj predloži dodatne podatke za dokaz enakovrednosti lastnosti glede varnosti in učinkovitosti različnih soli, estrov ali derivatov odobrene zdravilne učinkovine; navedeni podatki vključujejo dokaz, da farmakokinetične ali farmakodinamične lastnosti in/ali toksičnost terapevtske molekule ni spremenjena, kar lahko vpliva na profil varnosti/učinkovitosti.

Vsako trditev v povzetku glavnih značilnosti zdravila, ki ni znana ali povzeta iz lastnosti zdravila in/ali terapevtske skupine, je treba obravnavati v pregledih/povzetkih neklinične/klinične dokumentacije in utemeljiti z objavljeno literaturo in/ali dodatnimi študijami.

Za generična zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki se bodo dajala intramuskularno, subkutano ali transdermalno, se predložijo naslednji dodatni podatki:

- dokaz enakega ali različnega izločanja ostankov z mesta dajanja, ki je lahko utemeljen z ustreznimi študijami izločanja ostankov,
- dokaz o toleranci pri ciljnih živali na mestu dajanja, ki je lahko utemeljen z ustreznimi študijami izločanja ostankov.

**2. Podobna biološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini**

Kadar biološko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, ki je podobno referenčnemu biološkemu zdravilu za uporabo v veterinarski medicini, v skladu s členom 13(4) ne izpolnjuje pogojev za opredelitev generičnega zdravila, se predložijo dodatne informacije poleg informacij iz delov 1 in 2 (farmacevtski, kemijski in biološki podatki) in podatki o bioekvivalenci in biološki uporabnosti. V teh primerih se posredujejo dodatni podatki zlasti glede varnosti in učinkovitosti zdravila.

- Vrsta in količina dodatnih podatkov (tj. toksikoloških in drugih varnostnih študij in ustreznih kliničnih študij) se določi za vsak primer posebej v skladu z ustreznimi znanstvenimi smernicami.
- Zaradi različnih bioloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini pristojni organ ob upoštevanju posebnih lastnosti vsakega posameznega biološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini določi študije, ki so potrebne v skladu z deloma 3 in 4.

Splošna načela, ki se uporabljajo, se obravnavajo v smernici, ki jo ob upoštevanju lastnosti zadevnega biološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini objavi Agencija. Če ima referenčno biološko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini več kot eno indikacijo, se učinkovitost in varnost zdravila, za katera se

▼ **M2**

trdi, da sta podobni, utemeljita ali, če je potrebno, dokazeta ločeno za vsako od navedenih indikacij.

### 3. Dobro uveljavljena uporaba v veterinarski medicini

Za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, katerih uporaba zdravilnih učinkovin je dobro uveljavljena v veterinarski medicini v skladu s členom 13a in ki so priznana učinkovita in sprejemljivo varna, se uporabljajo naslednja posebna pravila.

Predlagatelj predloži dela 1 in 2, kakor je opisano v naslovu I te priloge.

Pri delih 3 in 4 se v podrobni znanstveni bibliografiji navedejo vse raziskave, povezane z varnostjo in učinkovitostjo.

Za dokazovanje dobro uveljavljene uporabe v veterinarski medicini se uporabljajo naslednja posebna pravila:

3.1 dejavniki, ki se upoštevajo pri ugotavljanju dobro uveljavljene uporabe v veterinarski medicini sestavin zdravila za uporabo v veterinarski medicini, so naslednji:

- (a) časovno obdobje, v katerem se učinkovina že uporablja,
- (b) količine zdravilne učinkovine, ki se uporabljajo,
- (c) stopnja znanstvenega zanimanja za uporabo zdravilne učinkovine (ki se odraža v objavljeni znanstveni literaturi),
- (d) povezanost znanstvenih ocen.

Za ugotavljanje dobro uveljavljene uporabe različnih snovi so morda potrebna različna časovna obdobja. V vsakem primeru pa časovno obdobje, potrebno za ugotavljanje dobro uveljavljene uporabe sestavine zdravila v veterinarski medicini, ne sme biti krajše od desetih let od prve sistematične in dokumentirane uporabe navedene snovi kot zdravila za uporabo v veterinarski medicini v Skupnosti.

3.2 Dokumentacija, ki jo predloži predlagatelj, vključuje celotno oceno varnosti in učinkovitosti zdravila za predlagano indikacijo pri ciljni vrsti, pri čemer se nanaša na predlagani način dajanja in režim odmerjanja. Mora vključevati ali se nanašati na pregled ustrezne literature, pri čemer se upoštevajo študije pred in po dajanju na trg ter objavljena znanstvena literatura glede epidemioloških študij in zlasti primerjalnih epidemioloških študij. Predloži se ugodna in neugodna dokumentacija. Glede na določbe o „dobro uveljavljeni uporabi v veterinarski medicini“ je zlasti treba pojasniti, da se lahko poleg podatkov o preskusih in preskušanjih kot veljaven dokaz o varnosti in učinkovitosti zdravila uporabi sklic na bibliografije (študije po dajanju na trg, epidemiološke študije itd.), če je v vlogi zadovoljivo pojasnjena in utemeljena uporaba teh virov informacij.

3.3 Posebna pozornost je treba posvetiti kakršnim koli manjkajočim informacijam in predložiti je treba utemeljitev, zakaj prikaz sprejemljive stopnje varnosti in/ali učinkovitosti zadošča, čeprav nekatere študije manjkajo.

3.4 V podrobnih in kritičnih povzetkih o varnosti in učinkovitost je treba obrazložiti pomembnost vseh predloženih podatkov o zdravilu, ki se razlikuje od zdravila, namenjenega za dajanje na trg. Presoditi je treba, ali se preiskovano zdravilo lahko šteje kot podobno zdravilu, za katerega je že bila predložena vloga za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, kljub obstoječim razlikam.

3.5 Izkušnje z drugimi zdravili po dajanju na trg, ki vsebujejo enake sestavine, so zlasti pomembne, zato vlagatelji to še posebej poudarijo.

### 4. Kombinacija zdravil za uporabo v veterinarski medicini

V vlogah za kombinacije zdravil za uporabo v veterinarski medicini, predloženih na podlagi člena 13b, se predloži dokumentacija z deli 1, 2, 3 in 4. Študije o varnosti in učinkovitosti vsake zdravilne učinkovine se ne predložijo. Vendar je mogoče vključiti informacije o posameznih snoveh v vlogo za fiksno kombinacijo. Predložitev podatkov o vsaki posamezni zdravilni učinkovini, skupaj z zahtevanimi študijami varnosti za uporabnike, študijami o izločanju ostankov in kliničnimi študijami o fiksni kombinaciji zdravila, se lahko obravnava kot ustrezna utemeljitev za manjkajoče podatke o kombinaciji zdravila, in sicer zaradi dobrega počutja živali in nepotrebnega preskušanja na živalih, razen če se zaradi domnevnega medsebojnega vpliva lahko poveča toksičnost. Kadar je to primerno, se predložijo informacije o mestih izdelave in oceni varnosti naključnih snovi.

▼ **M2****5. Vloge s soglasjem**

Vloge, predložene na podlagi člena 13c, vključujejo podatke iz dela 1 naslova 1 te priloge, če je imetnik dovoljenja za promet z originalnim zdravilom za uporabo v veterinarski medicini dal predlagatelju soglasje, da se lahko sklicuje na vsebino delov 2, 3 in 4 dokumentacije navedenega zdravila. V tem primeru ni treba predložiti podrobnih in kritičnih povzetkov kakovosti, varnosti in učinkovitosti.

**6. Dokumentacija za vloge v izjemnih okoliščinah**

Dovoljenje za promet z zdravilom se lahko izda, če predlagatelj izpolni nekatere posebne zahteve in uvede posebne postopke glede varnosti in učinkovitosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini, kadar dokaže, da ne more predložiti izčrpnih podatkov o učinkovitosti in varnosti pri normalnih pogojih uporabe, kakor je določeno v členu 26(3) te direktive.

Pri določitvi osnovnih zahtev za vse vloge, navedene v tem oddelku, je treba upoštevati smernice, ki jih sprejme Agencija.

**7. Mešane vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom**

Mešane vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom so vloge, v katerih so v delih 3 in/ali 4 dokumentacije navedene študije varnosti in učinkovitosti, ki jih je opravil predlagatelj, ter bibliografska sklicevanja. Vsi drugi deli so pripravljene v skladu s strukturo, opisano v delu I naslova I te priloge. Pristojni organ za vsak primer posebej sprejme predlagano strukturo, ki jo predloži predlagatelj.

## NASLOV IV

**ZAHTEVE ZA VLOGE ZA PRIDOBITEV DOVOLJENJA ZA PROMET ZA POSEBNA ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI**

V tem delu so določene posebne zahteve za zdravila za uporabo v veterinarski medicini glede na zdravilne učinkovine, ki jih vsebujejo.

**1. IMUNOLOŠKA ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI****A. GLAVNA DATOTEKA O ANTIGENU CEPIVA**

Koncept glavne datoteke o antigenu cepiva se uvede za posebna imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini in brez poseganja v določbe oddelka C dela 2 naslova II o zdravilnih učinkovinah.

V tej prilogi pomeni glavna datoteka o antigenu cepiva samostojen del vloge za pridobitev dovoljenja za promet s cepivom, ki vsebuje vse pomembne podatke o kakovosti vsake posamezne zdravilne učinkovine, ki je del zdravila za uporabo v veterinarski medicini. Samostojni del je lahko skupen enemu ali več enovalentnim in/ali kombiniranim cepivom, ki ga predloži isti predlagatelj ali imetnik dovoljenja za promet z zdravilom.

Agencija sprejme znanstvene smernice za predložitev in oceno glavne datoteke o antigenu cepiva. Pri predložitvi in oceni glavne datoteke o antigenu cepiva se upošteva smernica, ki jo je Komisija objavila v *Pravilih, ki urejajo zdravila v Evropski uniji*, zvezek 6B, Obvestilo predlagateljem.

**B. DOKUMENTACIJA ZA VEČ SEVOV**

Koncept dokumentacije za več sevov se uvede za nekatera imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini (slinavka in parkljevka, aviarna influenza, bolezen modrikastega jezika) in brez poseganja v določbe oddelka C dela 2 naslova II o zdravilnih učinkovinah.

Dokumentacija za več sevov je ena dokumentacija, ki vsebuje ustrezne podatke o posebni in natančni znanstveni oceni različnih vrst sevov/kombinacij sevov, na podlagi katere se lahko izda dovoljenje za promet s cepivi proti virusom z različnimi antigeni.

Agencija sprejme znanstvene smernice za predložitev in oceno dokumentacije za več sevov. Pri predložitvi in oceni dokumentacije za več sevov se upošteva smernica, ki jo je Komisija objavila v *Pravilih, ki urejajo zdravila v Evropski uniji*, zvezek 6B, Obvestilo predlagateljem.

**2. HOMEOPATSKA ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI**

V tem oddelku so določene posebne zahteve o uporabi delov 2 in 3 naslova I za homeopatska zdravila za uporabo v veterinarski medicini, opredeljena v členu 1(8).

▼ **M2****Del 2**

Določbe iz dela 2 se uporabljajo za dokumente, predložene v skladu s členom 18 pri poenostavljeni registraciji homeopatskih zdravil za uporabo v veterinarski medicini iz člena 17(1), in za dokumente za pridobitev dovoljenja za druga homeopatska zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz člena 19(1) z naslednjimi spremembami.

**(a) Terminologija**

Latinsko ime homeopatske surovine, opisane v vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, je v skladu z latinskim naslovom v *Evropski farmakopeji* ali, kadar ta ne obstaja, uradni farmakopeji države članice. Kadar je primerno, se navedejo tradicionalna imena, ki se uporabljajo v posameznih državah članicah.

**(b) Kontrola vhodnih snovi**

Podrobni podatki in dokumenti o vhodnih snoveh, tj. o vseh uporabljenih snoveh, vključno s surovinami in intermediati do končnih razredčin, ki bodo vključene v končno homeopatsko zdravilo, ki so priloženi vlogi, se dopolnijo z dodatnimi podatki o homeopatski surovini.

Splošne zahteve za kakovost se uporabljajo za vse vhodne snovi in surovine ter za vmesne stopnje postopka izdelave do končne razredčine, ki se vključi v končno homeopatsko zdravilo. Kadar je prisotna toksična sestavina, jo je treba kontrolirati v končni razredčini, če je mogoče. Vendar če to ni mogoče zaradi visoke razredčitve, se toksična sestavina praviloma kontrolira na začetnih stopnjah. V celoti se mora opisati vsaka stopnja postopka izdelave od vhodnih snovi do končne razredčine, ki se vključi v končno zdravilo.

Če so vključene razredčine, se te stopnje razredčitve pripravijo v skladu s homeopatskimi metodami izdelave, določenimi v ustrezni monografiji *Evropske farmakopeje* ali, kadar ta ne obstaja, uradni farmakopeji države članice.

**(c) Kontrolni preskusi končnega zdravila**

Splošne zahteve za kakovost se uporabljajo za končna homeopatska zdravila za uporabo v veterinarski medicini. Predlagatelj vsako izjemo natančno utemelji.

Izvede se identifikacija in določitev vseh toksikološko pomembnih sestavin. Če je mogoče utemeljiti, da identifikacija in/ali določitev vseh toksikološko pomembnih sestavin ni mogoča, npr. zaradi njihove razredčitve v končnem zdravilu, se kakovost dokaže s popolno potrditvijo postopka izdelave in razredčitve.

**(d) Preskusi stabilnosti**

Dokaže se stabilnost končnega zdravila. Podatke o stabilnosti homeopatskih surovin se ponavadi lahko prenese na razredčine/potence, pridobljene iz surovin. Če identifikacija ali določitev zdravilne učinkovine ni mogoča zaradi stopnje razredčitve, se lahko upoštevajo podatki o stabilnosti farmacevtske oblike.

**Del 3**

Določbe iz dela 3 se brez poseganja v določbe Uredbe (EGS) št. 2377/90 uporabljajo za poenostavljeno registracijo homeopatskih zdravil za uporabo v veterinarski medicini iz člena 17(1) te direktive s posebno specifikacijo za snovi, vključene v homeopatske surovine za dajanje živalim za proizvodnjo živil.

Če katere koli informacije manjkajo, je treba utemeljiti, npr. predložiti se mora utemeljitev, zakaj je mogoče dokazati sprejemljivo stopnjo varnosti, čeprav nekatere študije manjkajo.



*PRILOGA II*

DEL A

**Razveljavljene direktive in njihove zaporedne spremembe**

**(iz člena 96)**

- Direktiva Sveta 81/851/EGS (UL L 317, 6.11.1981, str. 1)  
 Direktiva Sveta 90/676/EGS (UL L 373, 31.12.1990, str. 15)  
 Direktiva Sveta 90/677/EGS (UL L 373, 31.12.1990, str. 26)  
 Direktiva Sveta 92/74/EGS (UL L 297, 13.10.1992, str. 12)  
 Direktiva Sveta 93/40/EGS (UL L 214, 24.8.1993, str. 31)  
 Direktiva Komisije 2000/37/ES (UL L 139, 10.6.2000, str. 25)  
 Direktiva Sveta 81/852/EGS (UL L 317, 6.11.1981, str. 16)  
 Direktiva Sveta 87/20/EGS (UL L 15, 17.1.1987, str. 34)  
 Direktiva Sveta 92/18/EGS (UL L 97, 10.4.1992, str. 1)  
 Direktiva Sveta 93/40/EGS  
 Direktiva Komisije 1999/104/ES (UL L 3, 6.1.2000, str. 18)

DEL B

**Časovni okvirji za prenos v nacionalno zakonodajo**

**(iz člena 96)**

Direktiva	Rok za prenos
Direktiva 81/851/EGS	9. oktober 1983
Direktiva 81/852/EGS	9. oktober 1983
Direktiva 87/20/EGS	1. julij 1987
Direktiva 90/676/EGS	1. januar 1992
Direktiva 90/677/EGS	20. marec 1993
Direktiva 92/18/EGS	1. april 1993
Direktiva 92/74/EGS	31. december 1993
Direktiva 93/40/EGS	1. januar 1995
	1 januar 1998 (člen 1.7)
Direktiva 1999/104/ES	1 januar 2000
Direktiva 2000/37/ES	5 december 2001

## PRILOGA III

## KORELACIJSKA TABELA

Ta direktiva	Dir. 65/65/EGS	Dir. 81/851/EGS	Dir. 81/852/EGS	Dir. 90/677/EGS	Dir. 92/74/EGS
Člen 1 točke 1 in 2	Člen 1 točke 1 in 2	Člen 1(1)			
Člen 1 točka 3		Člen 1(2), alinea 2			
Člen 1 točka 4	Člen 1, točka 3	Člen 1(1)			
Člen 1 točke 5 in 6		Člen 1(2), alinei 3 in 4			
Člen 1 točka 7				Člen 1(2)	
Člen 1 točka 8					Člen 1
Člen 1 točka 9		Člen 5, pododstavek 3, točka 8			
Člen 1 točke 10 do 16		Člen 42b, pododstavek 1			
Člen 1 točka 17		Člen 50a(1), pododstavek 2			
Člen 1 točka 18		Člen 16(1)			
Člen 1 točka 19		Člen 18(1), opomba			
Člen 2		Člen 2(1)			
Člen 3 točka 1, pododstavek 1		Člen 2(2), alinea 1			
Člen 3 točka 1, pododstavek 2		Člen 2(3)			
Člen 3 točka 2				Člen 1(3)	
Člen 3 točke 3 in 4	Člen 1 točke 4 in 5 in Člen 2(3)	Člen 1(1)			
Člen 3 točka 5		Člen 2(2), alinea 3			



## ▼B

Ta direktiva	Dir. 65/65/EGS	Dir. 81/851/EGS	Dir. 81/852/EGS	Dir. 90/677/EGS	Dir. 92/74/EGS
Člen 3 točka 6		Člen 1 točka 4			
Člen 4(1)				Člen 1(4)	
Člen 4(2)		Člen 3			
Člen 5		Člen 4(1), pododstavek 1			
Člen 6		Člen 4(2), pododstavek 1			
Člen 7		Člen 4(1), pododstavek 2			
Člen 8		Člen 4(1), pododstavek 3			
Člen 9		Člen 4(3), pododstavek 1			
Člen 10(1) in (2), pododstavka 1 in 2		Člen 4(4), pododstavka 1 in 2			
Člen 10(2), pododstavek 3					Člen 2(1), pododstavek 2
Člen 11		Člen 4(4), pododstavek 3			
Člen 12(1)		Člen 5, pododstavek 1			
Člen 12(2)		Člen 5, pododstavek 2			
Člen 12(3)(a) do (i)		Člen 5, pododstavek 3, točke 1 do 9	Člen 1, pododstavek 1		
Člen 12(3)(j)		Člen 5, 3. pododstavek, točka 10, 1. pododstavek			
Člen 12(3)(k) do (n)		Člen 5, 3. pododstavek, točke 11 do 14			
Člen 13(1)		Člen 5, 3. pododstavek, točka 10, 2. pododstavek			
Člen 13(2)			Člen 1, pododstavek 2		
Člen 14		Člen 5a			

## ▼B

Ta direktiva	Dir. 65/65/EGS	Dir. 81/851/EGS	Dir. 81/852/EGS	Dir. 90/677/EGS	Dir. 92/74/EGS
Člen 15(1)		Člen 6			
Člen 15(2) in (3)		Člen 7			
Člen 16					Člen 6
Člen 17(1)					Člen 7(1)
Člen 17(2)					Člen 7(3)
Člen 17(3)					Člen 4, pododstavek 2
Člen 18					Člen 8
Člen 19					Člen 9
Člen 20 prvi odstavek					Člen 2(3)
Člen 20 drugi odstavek					Člen 9
Člen 21		Člen 8			
Člen 22		Člen 8a			
Člen 23		Člen 9			
Člen 24		Člen 10			
Člen 25		Člen 5b			
Člen 26(1) in (2)		Člen 12			
Člen 26(3)		Člen 15(2)			
Člen 27(1)		Člen 14(1), pododstavek 1			
Člen 27(2)		Člen 14(1), pododstavek 2			
Člen 27(3)		Člen 14(2)			

## ▼B

Ta direktiva	Dir. 65/65/EGS	Dir. 81/851/EGS	Dir. 81/852/EGS	Dir. 90/677/EGS	Dir. 92/74/EGS
Člen 27(4) in (5)		Člen 14(3) in (4)			
Člen 28		Člen 15(1)			
Člen 29		Člen 13			
Člen 30		Člen 11			
Člen 31(1)		Člen 16(1)			
Člen 31(2)		Člen 16(2)	Člen 2		
Člen 31(3)		Člen 16(3)			
Člen 32(1)		Člen 17(3)			
Člen 32(2)		Člen 17(1)			
Člen 32(3)		Člen 17(2)			
Člen 32(4)		Člen 17(4)			
Člen 33		Člen 18			
Člen 34		Člen 19			
Člen 35		Člen 20			
Člen 36		Člen 21			
Člen 37		Člen 22(1)			
Člen 38		Člen 22(2), (3) in (4)			
Člen 39		Člen 23			
Člen 40		Člen 23a			
Člen 41		Člen 23b			

## ▼B

Ta direktiva	Dir. 65/65/EGS	Dir. 81/851/EGS	Dir. 81/852/EGS	Dir. 90/677/EGS	Dir. 92/74/EGS
Člen 42		Člen 23c			
Člen 43		Člen 22(5)			
Člen 44		Člen 24			
Člen 45		Člen 25			
Člen 46		Člen 26			
Člen 47		Člen 28(1)			
Člen 48		Člen 28(2)			
Člen 49		Člen 28(3)			
Člen 50		Člen 27			
Člen 51		Člen 27a			
Člen 52		Člen 29			
Člen 53		Člen 31			
Člen 54		Člen 32			
Člen 55(1)		Člen 30(1), pododstavka 1 in 2			
Člen 55(2)		Člen 30(1), pododstavek 3			
Člen 55(3)		Člen 30(2)			
Člen 56		Člen 33			
Člen 57					Člen 3
Člen 58(1) do (3)		Člen 43			
Člen 58(4)		Člen 47			

## ▼B

Ta direktiva	Dir. 65/65/EGS	Dir. 81/851/EGS	Dir. 81/852/EGS	Dir. 90/677/EGS	Dir. 92/74/EGS
Člen 59(1)		Člen 44			
Člen 59(2)		Člen 45			
Člen 59(3)		Člen 47			
Člen 60		Člen 46			
Člen 61(1)		Člen 48, pododstavek 1			
Člen 61(2)		Člen 48, pododstavek 2			
Člen 61(3)		Člen 48, pododstavek 3			
Člen 62		Člen 49, pododstavek 1			
Člen 63		Člen 50			
Člen 64(1)					Člen 2(2)
Člen 64(2)					Člen 7(2)
Člen 65(1)		Člen 50a(1), pododstavka 1 in 3			
Člen 65(2), (3) in (4)		Člen 50a(2), (3) in (4)			
Člen 66		Člen 50b			
Člen 67		Člen 4(3), pododstavek 3			
Člen 68		Člen 1(5)			
Člen 69		Člen 50c			
Člen 70		Člen 4(5)			
Člen 71				Člen 4	
Člen 72		Člen 42e			

## ▼B

Ta direktiva	Dir. 65/65/EGS	Dir. 81/851/EGS	Dir. 81/852/EGS	Dir. 90/677/EGS	Dir. 92/74/EGS
Člen 73		Člen 42a			
Člen 74		Člen 42c			
Člen 75		Člen 42d			
Člen 76		Člen 42f			
Člen 77(1)		Člen 42gc			
Člen 77(2)		Člen 42b			
Člen 78		Člen 42h			
Člen 79		Člen 42i			
Člen 80(1)		Člen 34, pododstavka 1 in 2			
Člen 80(2)				Člen 3(1)	
Člen 80(3)		Člen 34, pododstavek 3			
Člen 81(1)		Člen 35			
Člen 3(2)				Člen 81(2)	
Člen 82				Člen 3(3)	
Člen 83		Člen 36			
Člen 84		Člen 37			
Člen 85		Člen 38			
Člen 86					Člen 4, pododstavek 1
Člen 87		Člen 38a			
Člen 88			Člen 2a		

## ▼B

Ta direktiva	Dir. 65/65/EGS	Dir. 81/851/EGS	Dir. 81/852/EGS	Dir. 90/677/EGS	Dir. 92/74/EGS
Člen 89		Člen 42j	Člen 2b		
Člen 90		Člen 39			
Člen 91		Člen 42			
Člen 92					Člen 5
Člen 93		Člen 24a			
Člen 94		Členi 40, 41 in 49, pododstavek 2			
Člen 95		Člen 4(2), pododstavek 2			
Člen 96	—	—	—	—	—
Člen 97	—	—	—	—	—
Člen 98	—	—	—	—	—
PRILOGA I			PRILOGA		
PRILOGA II	—	—	—	—	—
PRILOGA III	—	—	—	—	—