

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
 (EGT L 311, 28.11.2001, s. 1)

spremenjena z:

		Uradni list		
		št.	stran	datum
► <u>M1</u>	Direktiva 2004/28/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 31. marca 2004	L 136	58	30.4.2004



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 ⁽¹⁾,

v skladu s postopkom, določenim v členu 251 Pogodbe ⁽²⁾,

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 ⁽³⁾, 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 ⁽⁴⁾, 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 ⁽⁵⁾, 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 ⁽⁶⁾, 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.

⁽¹⁾ UL C 75,15.3.2000, str. 11.

⁽²⁾ Mnenje Evropskega parlamenta z dne 3. julija 2001 (še ni objavljeno v Uradnem listu) ter Sklepa Sveta z dne 27. Septembra 2001.

⁽³⁾ 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).

⁽⁴⁾ 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).

⁽⁵⁾ UL L 373, 31.12.1990, str. 26.

⁽⁶⁾ UL L 297, 13.10.1992, str. 12.

▼B

- (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 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⁽¹⁾, morajo dovoljenja 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.

⁽¹⁾ 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

- (16) Predvsem je zaželeno dati uporabnikom homeopatskih zdravil jasno sliko o homeopatskih značilnostih zdravila ter zadostna zagotovila glede njegove kakovosti in varnosti.
- (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 presoјati 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 bolje zaščitili zdravje ljudi in živali ter v izogib nepotrebni 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 zjamčena 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

▼B

niso postavljene v slabši položaj. V interesu javnega reda je, da se preskušanja na živalih ne ponavljajo brez izrecnega razloga.

- (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 sproti 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 ⁽¹⁾.
- (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 ⁽²⁾.
- (37) Komisija mora biti pooblaščen, da sprejeme spremembe, potrebne za uskladitev Priloge I z znanstvenim in tehnološkim napredkom,.

⁽¹⁾ UL L 184, 17.7.1999, str. 23.

⁽²⁾ 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

- (38) Ta direktiva ne sme posegati v obveznosti držav članic glede rokov za prenos direktiv, določenih v delu B Priloge II –

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 določenih Evropske farmakopeje ali, če Evropska farmakopeja tega ne določa, po določenih drugih veljavnih farmakopej,

▼ M1

ki se trenutno 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 (1).

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;

(1) UL L 136, 30.4.2004, str. 1.

▼M1

— 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 izdelek 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.

Člen 3

1. Ta direktiva se ne uporablja za:

- (a) medicinirano krmo, opredeljeno z Direktivo Sveta 90/167/EGS z dne 26. marca 1990 o pogojih za pripravo, dajanje v promet in uporabo medicinirane krme v Skupnosti ⁽¹⁾;
- (b) inaktivirana imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini, izdelana iz patogenih organizmov in antigenov, pridobljenih iz ene

⁽¹⁾ UL L 136, 30.4.2004, str. 1.

▼M1

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 ⁽¹⁾, 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 medicinirana 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 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.

⁽¹⁾ 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

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 ⁽¹⁾ 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 ⁽²⁾, 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.

⁽¹⁾ UL L 136, 30.4.2004, str. 1.

⁽²⁾ 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

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

3. Z odstopanjem od člena 11 in v skladu s postopkom iz člena 89(2) Komisija lahko sestavi seznam snovi, ki so bistvenega pomena za zdravljenje kopitarjev in za katere je karencja najmanj šest mesecev v skladu z nadzornimi mehanizmi iz Odločbe Komisije 93/623/EGS in 2000/68/ES.

▼ 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.

Vendar se te karence lahko spremenijo v skladu s postopkom iz člena 89(2).

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.

▼ **M1**

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, določene v skladu s postopkom iz člena 89(2).

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;

▼ M1

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;
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 potreb-

▼M1

nimi tehničnimi ali poklicnimi kvalifikacijami, ki se navedejo v kratkem življenjepis, 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.

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 ovojnini 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.

Če je utemeljeno v smislu novih znanstvenih dokazov, se lahko točke (b) in (c) prvega pododstavka prilagodijo v skladu s postopkom iz člena 89(2).

▼B

Ob registraciji države članice določijo razvrstitev glede izdaje zdravila.

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

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

▼M1

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 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 dovoljenje 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 izbrši 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

▼M1

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 tehnologije 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⁽¹⁾.

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

⁽¹⁾ 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).

▼ M1

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.

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

▼ **M1**

- (d) karenca, ki jo priporoča predlagatelj, ni dovolj dolga za zagotovitev, da živila, pridobljena iz zdravljenih živali ne bodo vsebovala 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 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

▼ **M1**

osnutek povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo. Referenčna država članica pripravi te osnutke v 120 dneh 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 odločitve 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

▼ **M1**

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 učinkovitosti 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 članice 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.

▼ **M1**

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.

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 četrnim 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.

Po posvetu z agencijo mora Komisija sprejeti ustrezne dogovore za preučitev sprememb pogojev dovoljenja za promet z zdravilom.

▼M1

▼B

Dogovore mora sprejeti Komisija v obliki izvedbenega predpisa v skladu s postopkom iz člena 89(2).

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 ukinitvev dovoljenja zaradi zavarovanja zdravja

▼B

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 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 stopke 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 stopke izključno za promet na drobno izvajajo farmacevti v lekarnah ali osebe, ki so v državah članicah pooblašene 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.

▼B

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

▼B

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;
- (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 zmožljivosti;

▼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.

2. Vsaka sprememba, ki utegne biti potrebna za prilagoditev določb tega člena znanstvenemu in tehnološkemu napredku, se sprejme v skladu s postopkom iz člena 89(2).

▼B*Člen 51*

Načela in smernice dobre proizvodne prakse za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz člena 50(f) se morajo sprejeti v obliki direktive, naslovljene na države članice v skladu s postopkom, opredeljenim v členu 89(2).

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

▼B

- organska kemija
- analitska kemija
- farmacevtska kemija, vključno z analizo zdravil,
- splošna in aplikativna biokemija (medicinska),
- fiziologija
- mikrobiologija,
- farmakologija,
- farmacevtska tehnologija,
- 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***▼M1**

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.

▼B*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;

▼M1

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

▼B

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 obojnini 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;
- (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, predstavnik, 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 obojnini.

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).

▼B

4. Podrobni podatki, navedeni v odstavku 1(f) do (l) morajo biti na zunanji ovojnini 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 ovojnini 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.

▼ M1

Pristojni organi lahko glede označevanja in navodila za uporabo izvzamejo posebna zdravila za uporabo v veterinarski medicini od obveznosti, da se določeni podatki navedejo na obojnini, 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 dovoljena 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 izmišljeno. 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 neporabljenih 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),
- 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) prejeta ali izdana količino;
- (e) ime in naslov dobavitelja ali prejemnika.

▼B

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

▼M1

5. Vsak distributer, ki ni imetnik dovoljenja za promet in uvaža zdravilo iz druge države članice, obvesti imetnika dovoljenja za promet in pristojni organ v državi članici, v katero zdravilo uvaža, o namernem 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) prejeto ali izdano količino;
- (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,

▼M1

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 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;

▼M1

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

Vendar države članice lahko odobrijo izjeme od te zahteve glede na merila, določena v skladu s postopkom iz člena 89(2).

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.

▼ M1

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 anaboličnimi, protiinfekcijskimi, antiparazitskimi, protivnetnimi, hormonalnimi ali psihotropnimi lastnostmi posedujejo ali imajo pod svojim nadzorom samo osebe, ki so za to pooblaščenice 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.

3. Vsakršne spremembe seznama snovi iz odstavka 1 je treba sprejeti v skladu s postopkom iz člena 89(2).

*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 dnevnih 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;

▼B

- (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 in zagotovi, da se upošteva karenci, ki je navedena na ovojnicah zdravil za uporabo v veterinarski medicini, razen če se od veterinarja lahko razumno pričakuje, da ve, da je treba odrediti daljšo karenci, 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 gostiteljici, 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 zdravil 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 prenaša 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 zdravil 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 zdravil 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 prime-rjana, 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);

▼B

- (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 veterinarski 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

▼ M1

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.

6. Spremembe odstavka 5 se lahko sprejmejo v skladu s postopkom iz člena 89(2) ob upoštevanju izkušenj, pridobljenih pri njegovem izvajanju.

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 ⁽¹⁾.

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.

⁽¹⁾ UL L 136, 30.4.2004, str. 1.

▼ 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.

▼ 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).

▼ B*Člen 79*

Kakršne koli spremembe, potrebne za dopolnitev določil iz členov 72 do 78 glede na znanstveni in tehnični napredek, se morajo sprejeti v skladu s postopkom iz člena 89(2).

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.

▼M1

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 ⁽¹⁾ (Evropski direktorat 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.

⁽¹⁾ UL L 158, 25.6.2004, str. 19.

▼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 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 sprosti 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

▼ M1

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 karencena 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 prekličje, 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

▼M1

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;
- (c) kakovostna in količinska sestava zdravila za uporabo v veterinarski medicini ni enaka navedeni;
- (d) je priporočena karenc 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*Člen 88*

Vse spremembe, potrebne za spremembo Priloge I zaradi tehničnega napredka, se morajo sprejeti v skladu s postopkom iz člena 89(2).

▼B*Člen 89*

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

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.

4. Stalni odbor sprejme svoj poslovnik. Ta poslovnik 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 prekinitev 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. Karenci:

- (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.

▼M1*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 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.



PRILOGA I

ZAHTEVE IN ANALITSKI PROTOKOL, VARNOSTNI PRESKUSI, PREDKLINIČNI IN KLINIČNI PRESKUSI ZA PRESKUŠANJE ZDRAVIL ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

UVOD

Podrobne podatke in dokumente, ki spremljajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v skladu s členi 12 in 13(1), je treba predložiti v skladu z zahtevami, ki jih določa ta priloga ter ob upoštevanju navodil, ki jih vsebuje „Obvestilo predlagateljem za pridobitev dovoljenja za promet z zdravili za uporabo v veterinarski medicini v državah članicah Evropske skupnosti“, ki ga je objavila Komisija v *Pravilih, ki urejajo zdravila v Evropski Skupnosti*, Zvezek V: *Zdravila za uporabo v veterinarski medicini*.

Pri zbiranju dokumentacije za vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom morajo predlagatelji upoštevati navodila Skupnosti v pogledu kakovosti, varnosti ter učinkovitosti zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki jih je objavila Komisija v *Pravilih, ki urejajo zdravila v Evropski skupnosti*.

V vlogo morajo biti vključene vse informacije, ki so pomembne za ovrednotenje zadevnega zdravila, bodisi da so ugodne ali neugodne za zdravilo. Še posebno morajo biti podani vsi pomembni podatki za vsak nedokončan ali opuščen preskus ali preskušanje, ki zadeva zdravilo za uporabo v veterinarski medicini. Poleg tega je potrebno po pridobitvi dovoljenja za promet pristojnemu organu nemudoma dostaviti vse informacije, ki niso bile priložene k vlogi in ki zadevajo oceno koristi/tveganja.

Države članice zagotovijo, da bodo vsi poskusi na živalih izvedeni v skladu z Direktivo Sveta 86/609/EGS z dne 24. novembra 1986 o prilagajanju zakonov in drugih predpisov držav članic glede zaščite živali, ki se uporabljajo za eksperimentalne ali druge znanstvene namene ⁽¹⁾.

Določila naslova I te priloge, se nanašajo na zdravila za uporabo v veterinarski medicini razen na imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

Določila naslova II te priloge se morajo nanašati na imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

NASLOV I

Zahteve za zdravila za uporabo v veterinarski medicini razen za imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini

DEL 1

Povzetek dokumentacije

A. ADMINISTRATIVNI PODATKI

Zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, ki je predmet vloge, je treba opredeliti z imenom ter z imenom zdravilne(ih) učinkovin, skupaj z jakostjo in farmacevtsko obliko, načinom dajanja zdravila ter z opisom končne oblike pakiranja in ovojnine zdravila.

Treba je podati ime in naslov predlagatelja, ime in naslov izdelovalcev in mest vključenih v različne fazah izdelave (vključno z izdelovalcem končnega zdravila ter izdelovalcem(i) zdravilne(ih) učinkovin(e)), in kjer je to potrebno, ime in naslov uvoznika.

Predlagatelj mora navesti število in naslove zvezkov dokumentacije, ki je priloga k vlogi ter navesti, kateri vzorci, če ti obstajajo, so priloženi.

K administrativnim podatkom je treba priložiti dokument, ki dokazuje, da ima izdelovalec dovoljenje za izdelavo zadevnih zdravil za uporabo v veterinarski medicini, opredeljenih v členu 44, skupaj s seznamom držav, v katerih je bilo dovoljenje za promet izdano, kopije povzetkov glavnih značilnosti zdravila v skladu s členom 14, kot so ga odobrile države članice ter seznam držav, v katerih je bila vložena vloga.

B. POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

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

⁽¹⁾ UL L 358, 18.12.1986, str. 1.

▼B

Poleg tega mora predlagatelj predložiti enega ali več vzorcev ali predlogov ovojnine zdravila za uporabo v veterinarski medicini, skupaj z navodilom za uporabo, če se le-ta zahteva.

C. IZVEDENSKA POROČILA

V skladu s členom 15(2) ter (3), je treba podati izvedenska poročila o analitski dokumentaciji, o farmakološko-toksikološki dokumentaciji, o dokumentaciji o zaostankih ter o klinični dokumentaciji.

Vsako izvedensko poročilo mora vsebovati kritično oceno različnih preskusov in/ali preskušanj, ki so bili izvedeni v skladu s to direktivo, izpostavljeni morajo biti vsi podatki, ki so potrebni za ovrednotenje. Izvedenec mora podati svoje mnenje ali je podano zadostno zagotovilo glede kakovosti, varnosti in učinkovitosti zadevnega zdravila. Faktografski povzetek ne zadošča.

Vsi pomembni podatki morajo biti povzeti v prilogi k izvedenskemu poročilu, v tabelarni ali grafični obliki, če je to le mogoče. Izvedensko poročilo ter povzetki morajo vsebovati natančna sklicevanja na podatke, ki jih vsebuje glavna dokumentacija.

Vsako izvedensko poročilo mora pripraviti primerno usposobljena in izkušena oseba. Poročilo mora izvedenec podpisati in navesti datum, k poročilu pa mora biti priložena kratka informacija o izobrazbi, usposabljanju ter strokovnih izkušnjah izvedenca. Treba je navesti, v kakšnem poslovnem odnosu sta izvedenec in predlagatelj.

*DEL 2***Analitski (fizikalno-kemijski, biološki ali mikrobiološki) preskusi zdravil za uporabo v veterinarski medicini razen imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini**

Vsi postopki preskušanja morajo ustrezati stanju trenutnega znanstvenega napredka in morajo biti validirani; treba je predložiti rezultate validacijskih študij.

Vse postopke preskušanja je treba opisati dovolj natančno, da jih je mogoče ponoviti v kontrolnih preskusih, ki jih lahko zahteva pristojni organ; ustrezno podrobno je treba opisati vse posebne naprave ali opremo za preskušanje, po možnosti je treba priložiti shemo. Treba je dodati formule laboratorijskih reagentov in če je potrebno, tudi postopek priprave. V primeru postopkov preskušanja, ki so vključeni v Evropski farmakopeji, ali farmakopeji države članice, se ta opis lahko nadomesti s podrobnim sklicem na zadevno farmakopejo.

A. PODROBNI PODATKI O KAKOVOSTNI IN KOLIČINSKI SESTAVI ZDRAVILA

Podrobne podatke in dokumentacijo, ki morajo spremljati vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v skladu s členom 12(3)(c), je treba predložiti v skladu z naslednjimi zahtevami.

1. Podrobni podatki o kakovosti

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

- zdravilne(ih) učinkovin(e),
- sestavin pomožnih snovi, ne glede na lastnosti ali uporabljeno količino, vključno z barvili, konzervansi, dodatki, stabilizatorji, zgoščevalci, emulgatorji, snovmi za izboljšanje okusa in aromami itd.,
- sestavin, ki jih žival zaužije ali se kako drugače dajejo živalim, ki jih vsebuje zunanji del zdravil-kapsul, želatinskih kapsul, itd.

Te podrobne podatke morajo spremljati vsi potrebni podatki o vsebniku in, kjer je to potrebno, načinu zapiranja vsebnika, skupaj s podatki o pripomočkih, s katerimi se bo zdravilo uporabljalo ali se dajalo in bo izdano skupaj zdravilom

2. „Običajna terminologija“, ki se bo uporabljala pri opisovanju sestavin zdravil, mora pomeniti, ne glede na uporabo drugih določil člena 12(3)(c):

- pri snoveh, ki so navedene v *Evropski farmakopeji*, ali, v odsotnosti le-te, v nacionalni farmakopeji ene od držav članic, glavni naslov v glavi zadevne monografije, s sklicem na zadevno farmakopejo,
- pri ostalih snoveh, mednarodno nelastniško ime, ki ga priporoča Svetovna zdravstvena organizacija, ki ga lahko spremlja drugo nelastniško ime, ali če tega ni, natančna znanstvena oznaka; snovi, ki nimajo

▼B

mednarodnega nelastniškega imena ali natančne znanstvene oznake, je treba opisati z navedbo o načinu priprave in sestavinah, iz katerih so bile pripravljene, dopolnjeno, kjer je to potrebno, z drugimi relevantnimi podatki,

- pri barvilih, število „E“ kode, ki jim je določena z Direktivo Sveta 78/25/EGS z dne 12. decembra 1977 o prilagajanju pravil držav članic o barvilih, dovoljenih za uporabo v zdravilih ⁽¹⁾.

3. Podrobni podatki o količinski sestavi

- 3.1 Za „podrobne podatke o količinski sestavi“ vseh zdravilnih učinkovin v zdravilu je treba, glede na zadevno farmacevtsko obliko, specificirati maso, ali število enot biološke aktivnosti, bodisi na odmerni enoti ali na enoto mase ali volumna za vsako zdravilno učinkovino.

Enote biološke aktivnosti se morajo uporabljati za snovi, ki jih ni mogoče kemijsko opredeliti. Če obstaja mednarodna enota za biološko aktivnost, ki jo je določila Svetovna zdravstvena organizacija, se mora uporabiti le-ta. Če mednarodna enota ni bila opredeljena, se morajo enote za biološko aktivnost izraziti tako, da dajejo nedvomno informacijo o aktivnosti snovi.

Kadar koli je možno, je treba označiti biološko aktivnost na enoto mase ali volumna.

Te podatke je treba dopolniti v primerih:

- injekcijskih pripravkov z maso ali z enotami biološke aktivnosti za vsako zdravilno učinkovino v enem vsebniku, ob upoštevanju uporabnega volumna zdravila po rekonstituciji, če je to ustrezno,
- zdravil, ki se dajejo po kapljicah, z maso ali enotami biološke aktivnosti za vsako zdravilno učinkovino, ki jo vsebuje tako število kapljic, ki ustreza 1 ml ali 1g zdravila,
- sirupov, emulzij, granulotov ter drugih farmacevtskih oblik, ki se dajejo v odmerjenih količinah, z maso ali enotami biološke aktivnosti za vsako zdravilno učinkovino na odmerjeno količino.

- 3.2 Zdravilne učinkovine, ki so prisotne v obliki spojin ali derivatov, se morajo navesti količinsko s celotno maso, in če je potrebno ali primerno, z maso učinkovitega dela ali delov v molekuli.

- 3.3 Za zdravila, ki vsebujejo zdravilno učinkovino, ki je prvič predmet vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v kateri koli državi članici, se mora količinska navedba za zdravilno učinkovino, ki je sol ali hidrat, sistematično navesti z maso učinkovitega dela ali delov v molekuli. Vsa zdravila, ki so pozneje pridobila dovoljenje za promet v državah članicah, morajo imeti za isto zdravilno učinkovino količinsko sestavo opisano na enak način.

4. Farmacevtski razvoj

Treba je podati obrazložitev glede izbire sestave, sestavin ter vsebnika ter predvidene funkcije pomožne snovi v končnem zdravilu. Obrazložitev mora biti podprta z znanstvenimi podatki o farmacevtskem razvoju. Potrebna je navedba o presežku z obrazložitvijo.

B. OPIS POSTOPKA IZDELAVE

Opis postopka izdelave, ki spremlja vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v skladu z členom 12(3)(d) mora biti napisan tako, da podaja ustrezen strnjen pregled o značilnostih uporabljenih postopkov.

V ta namen mora opis vsebovati najmanj:

- navedbo različnih faz izdelave tako, da se lahko poda ocena ali bi uporabljeni proces pri izdelavi zdravila lahko povzročil neželeno spremembo sestavin,
- v primeru neprekinjene izdelave, podrobne podatke o izvajanih varnostnih ukrepih, ki zagotavljajo homogenost končnega izdelka,
- dejansko proizvodno sestavino, s podrobnimi podatki o količini vseh uporabljenih snovi, količini pomožnih snovi, ali s približnimi navedki, če tako zahteva farmacevtska oblika; treba je omeniti vsako snov, ki lahko med

⁽¹⁾ UL L 11, 14.1.1978, str. 18. Direktiva, kakor je bila nazadnje spremenjena z Aktom o pristopu leta 1985.

▼B

postopkom izdelave izgubijo; omeniti in obrazložiti je treba vsakršen presežek,

- navedbo o fazah izdelave, pri katerih se opravi vzorčenje za kontrolne preskuse med izdelavo, če ostali podatki v dokumentaciji, ki spremlja vlogo kažejo, da so tovrstni preskusi potrebni za kontrolo kvalitete končnega izdelka,
- eksperimentalne študije, validacije postopka izdelave, če se uporablja nestandardni postopek izdelave, ali če je to kritično za izdelek,
- pri sterilnih zdravilih, podatki o sterilizacijskih postopkih in/ali uporabljenih aseptičnih postopkih.

C. KONTROLA VHODNIH SNOVI

1. V tem odstavku so „vhodne snovi“ vse sestavine zdravila in, če je potrebno, sestavine njegovega vsebnika, kakor to navedeno v točki 1 oddelka A zgoraj.

V primeru:

- zdravilne učinkovine, ki ni opisana v *Evropski farmakopeji* ali farmakopeji države članice,
- zdravilne učinkovine, ki je opisana v *Evropski farmakopeji* ali v farmakopeji države članice, če je bila pripravljena po postopku, pri katerem bi lahko nastale nečistoče, ki jih monografija farmakopeje ne navaja ter za katero je monografija neprimerna, da bi omogočala kontrolo kakovosti,

ki jo izdeluje oseba, ki je različna od predlagatelja, se lahko predlagatelj dogovori, do bo izdelovalec zdravilne učinkovine opis podrobnega postopka izdelave, kontrole kakovosti med izdelavo ter validacijo procesa direktno dostavil pristojnim organom. V tem primeru mora izdelovalec dostaviti predlagatelju vse potrebne podatke, ki bi lahko bili potrebni pri prevzemanju odgovornosti za zdravilo. Izdelovalec mora predlagatelju pisno potrditi, da zagotavlja konsistentnost med serijami ter da ne bo spreminjal postopka izdelave ali specifikacij brez obveščanja predlagatelja. Dokumente in podrobne podatke, ki spremljajo vlogo za tako spremembo, je treba dostaviti pristojnim organom.

Podrobni podatki ter dokumentacija, ki spremlja vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v skladu s členoma 12(3)(i) in(j) ter 13(1), mora vsebovati rezultate testov kontrole kakovosti vseh uporabljenih sestavin, vključno z analizo serij, še posebno za zdravilne učinkovine. Te je treba predložiti v skladu z naslednjimi določili.

1.1 Vhodne snovi, navedene v farmakopejah

Monografije *Evropske farmakopeje* se morajo uporabljati za vse snovi, ki so v njej objavljene.

Pri ostalih snovi lahko vsaka država članica zahteva upoštevanje lastne nacionalne farmakopeje, če gre za zdravila, izdelana na njenem ozemlju.

Za sestavine, ki ustrezajo zahtevam *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.

Vendar pa, če je bila vhodna snov pripravljena po *Evropski farmakopeji* ali po farmakopeji države članice po postopku, pri katerem bo lahko nastale nečistoče, ki jih farmakopeja ne kontrolira, je treba te nečistoče ter njihove najvišje dopustne meje vsebnosti navesti ter opisati ustrezn postopek preskušanja.

Barvila morajo v vseh primerih ustrezati zahtevam Direktive Sveta 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 različni preskusi od tistih, ki jih navaja farmakopeja, mora biti predložen dokaz, da vhodne snovi ustrezajo zahtevam glede kakovosti iz farmakopeje.

V primeru, če bi lahko bile specifikacije, ki jih vsebuje monografija *Evropske farmakopeje*, ali nacionalna farmakopeja države članice nezadostne za zagotovitev kakovosti snovi, lahko pristojni organi od imetnika dovoljenja za promet z zdravilom zahtevajo ustrežnejše specifikacije.

▼B

Pristojni organi morajo obvestiti organe, odgovorne za zadevno farmakopejo. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora organom farmakopeje dostaviti podatke o navedeni pomanjkljivosti ter o uporabljenih dodatnih specifikacijah.

V primerih, ko vhodna snov ni navedena niti v *Evropski farmakopeji* niti v farmakopeji države članice, se lahko sprejme skladnost z monografijo farmakopeje tretje države; v takih primerih mora predlagatelj predložiti kopijo monografije, po potrebi pa še validacijo postopkov preskušanja, ki jih vsebuje monografija ter, če je to potrebno, še prevod.

1.2 *Vhodne snovi, ki niso navedene v farmakopeji*

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

- (a) ime snovi, ki izpolnjuje zahteve točke 2 oddelka A, se lahko nadomesti z blagovnim ali znanstvenim sinonimom;
- (b) opredelitev snovi, opisano v podobni obliki kot jo uporablja *Evropska farmakopeja*, morajo spremljati vse potrebne obrazložitve, še posebno glede molekulske strukture, če je to potrebno; to mora spremljati ustrezen opis postopka sinteze. V primeru, da se snovi lahko opišejo le s postopkom izdelave, mora biti opis dovolj podroben, da bi opredelil snov, da je razvidna njena stalna sestava in učinkovitost;
- (c) metode identifikacije se lahko opišejo v obliki celotnih postopkov, ki se uporabljajo za izdelavo snovi ter v obliki preskusov, ki jih je potrebno izvajati rutinsko;
- (d) preskusi čistote se morajo opisati glede na celotno količino predvidenih nečistot, posebno tistih, ki bi lahko imele škodljiv učinek in, če je to potrebno, tistih, ki bi v kombinaciji snovi, na katero se vloga nanaša, lahko imele neželen učinke na stabilnost zdravila, ali bi lahko popačile analitske rezultate;
- (e) pri kompleksnih snoveh rastlinskega ali živalskega izvora je potrebno razlikovati med primeri, kjer različni farmakološki učinki pomenijo, da je 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;
- (f) v primeru, da se uporabljajo materiali živalskega izvora, je potrebno opisati ukrepe, ki bodo zagotavljali odsotnost potencialnih patogenih dejavnikov;
- (g) vse posebne previdnostne ukrepe, potrebne za shranjevanje vhodnih snovi ter, če je to potrebno, najdaljši čas shranjevanja pred ponovnim preskušanjem.

1.3 *Fizikalno-kemijske lastnosti, ki lahko vplivajo na biološko uporabnost*

Kot del splošnega opisa zdravilnih učinkovin, če je od njih odvisna biološka uporabnost zdravil, je treba predložiti naslednje podatke o zdravilnih učinkovinah, ne glede na to, ali so opisane v farmakopejah ali ne:

- kristalinična oblika ter koeficient raztapljanja,
- velikost delcev, kjer je po upraševanju to potrebno,
- stopnja solvatacije,
- porazdelitveni koeficient olje/voda ⁽¹⁾

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

2. V primeru, da se v izdelavi zdravil za uporabo v veterinarski medicini uporabljajo vhodne snovi, kot so mikroorganizmi, tkiva bodisi rastlinskega ali živalskega izvora, celice ali tekočine (vključno s krvjo) človeškega ali živalskega izvora, ali biotehnološko spremenjene celice, je treba opisati in dokumentirati izvor ter zgodovino vhodnih snovi.

Opis vhodnih snovi mora vsebovati strategijo izdelave, postopke čiščenja/inaktivacije skupaj z validacijo ter vsemi kontrolnimi postopki med izde-

⁽¹⁾ Pristojni organi lahko, če smatrajo za bistveno, zahtevajo pK/pH vrednosti.

▼B

lavo, ki so bili predvideni za zagotavljanje kakovosti, varnosti in konsistentnosti med serijami končnega izdelka.

- 2.1 Pri uporabi celične banke mora biti prikazano, da so lastnosti celic ostale nespremenjene v času prenosa v proizvodnjo in tudi pozneje.
- 2.2 Matične materiale, banke celic, zbirne serumov in druge materiale biološkega izvora, in kjer je to mogoče, izvorne materiale, iz katerih se te snovi pridobivajo, je treba preskusiti na prisotnost naključnih snovi.

Če je prisotnost potencialno patogenih naključnih snovi neizbežna, se mora material uporabljati le kadar nadaljnja obdelava zagotavlja, da jih je možno odstraniti in/ali inaktivirati, kar pa je potrebno validirati.

D. POSEBNI UKREPI ZA PREPREČEVANJE PRENOSA ŽIVALSKIH SPONGIFORMNIH ENCEFALOPATIJ

Predlagatelj mora dokazati, da se zdravilo za uporabo v veterinarski medicini izdeluje v skladu s Pojasnili k navodilom o zmanjševanju tveganj prenosa povzročiteljev živalske spongiformne encefalopatije z zdravile za uporabo v veterinarski medicini ter v skladu z novejšimi dopolnitvami, ki jih je objavila Evropska komisija v zvezku 7 publikacije „Pravila, ki urejajo zdravila v Evropski skupnosti“.

E. KONTROLNI PRESKUSI, KI SE IZVAJAJO NA VMESNIH FAZAH POSTOPKA IZDELAVE

Podrobni podatki ter dokumentacija, ki spremlja vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, v skladu s členom 12(3)(i) ter (j) in tudi členom 13(l), mora vsebovati podrobne podatke, ki se nanašajo na kontrolne preskuse izdelka, ki se lahko izvedejo v vmesni fazi postopka izdelave, z namenom da bi zagotovili konsistentnost med tehničnimi lastnostmi ter postopkom izdelave.

Ti preskusi so ključnega pomena za preverjanje skladnosti zdravila s sestavo, če izjemoma predlagatelj predlaga analitsko metodo za preskušanje končnega proizvoda, 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 končne izdelke, kjer je kontrola kakovosti odvisna od preskusov medfazne kontrole, posebno če je zdravilo v bistvu opredeljeno s postopkom ali pripravo.

F. KONTROLNI PRESKUSI KONČNEGA IZDELKA

1. Za kontrolo končnega izdelka, serija končnega izdelka obsega vse enote farmacevtske oblike, ki so izdelane iz iste začetne količine snovi in ki je šla skozi iste vrste postopkov izdelave in/ali postopkov sterilizacije, ali, v primeru neprekinjenega postopka izdelave, vse enote, ki so bile izdelane v določenem časovnem obdobju.

Vloga za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom mora vsebovati seznam preskusov, ki so opravljajo rutinsko pri vsaki seriji končnega izdelka. Treba je navesti pogostost testov, ki se ne opravljajo rutinsko. Treba je navesti meje za sproščanje serij.

Podrobni podatki ter dokumentacija, ki spremlja vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v skladu s členom 12(3)(i) ter (j) in tudi členom 13(1), morajo vsebovati podrobne podatke o kontrolnih testih končnega proizvoda ob sprostivni. Te je treba predložiti v skladu z naslednjimi zahtevami.

Določila splošnih monografij *Evropske farmakopeje*, ali v primeru odsotnosti le-te, držav članic, se morajo uporabiti za vse izdelke, ki so tam navedeni.

Če se uporabljajo postopki preskušanja ter mejne vrednosti, ki so različne od tistih, ki so navedeni v splošnih monografijah *Evropske farmakopeje*, ali v odsotnosti le-te, v nacionalni farmakopeji države članice, je treba predložiti dokaz, da končni izdelek, v primeru, da bo preskušan v skladu s temi monografijami, ustreza farmakopejskim zahtevam kakovosti za zadevno farmacevtsko obliko.

1.1 *Splošne lastnosti končnega izdelka*

Določene preskuse o splošnih lastnostih izdelka je treba vedno vključiti med preskuse končnega izdelka. Ti preskusi se morajo, kjer koli je to ustrezno, nanašati na preskus enakomernosti mase ter najvišja dovoljena odstopanja, na mehanske, fizikalne ali mikrobiološke preskuse, organoleptične lastnosti,

▼B

fizikalne lastnosti kot so gostota, pH, lomni količnik, itd. Za vsako od teh lastnosti mora predlagatelj za vsak primer posebej specificirati standarde in dopustne meje odstopanja.

Pogoji preskušanja, oprema/instrumenti kjer je to potrebno, ter standardi morajo biti podrobno opisani povsod, ko v *Evropski farmakopeji* ali v farmakopeji države članice takega opisa ni; isto velja v primerih, kjer se ne uporabljajo predpisane metode iz teh farmakopej.

Poleg tega je treba pri trdnih farmacevtskih oblikah za peroralno uporabo izvesti *in vitro* študije o sproščanju in hitrosti raztapljanja zdravilne(ih) učinkovin(e); te študije je prav tako treba opraviti v primeru, ko se daje zdravilo na kak drug način, če pristojni organi zadevne države članice menijo, da je to potrebno.

1.2 Identifikacija in določanje vsebnosti zdravilne(ih) učinkovin(e)

Identifikacija in določanje vsebnosti zdravilne(ih) učinkovine se mora opraviti bodisi na povprečnem reprezentativnem vzorcu proizvodne serije, ali pa na več odmernih enotah, ki se analizirajo posamično.

V času izdelave največja dopustna meja odstopanja vsebnosti zdravilne učinkovine v končnem izdelku ne sme presežati $\pm 5\%$, razen če za to ni ustrezne obrazložitve.

Na osnovi testov stabilnosti mora izdelovalec predlagati ter upravičiti največje dopustne meje odstopanja vsebnosti zdravilne učinkovine v končnem izdelku do izteka predlaganega roka uporabnosti.

V nekaterih izjemnih primerih, posebno pri kompleksnih zmesih, kjer bi bila zaradi vsebnosti številnih zdravilnih učinkovin ali pa zaradi nizkih vsebnosti potrebna zapletena raziskava, ki bi bila težko izvedljiva za vsako serijo posebej, se lahko opusti določanje vsebnosti ene ali več zdravilnih učinkovin v končnem izdelku, pod jasnim pogojem, da se taka določanja vsebnosti izvedejo v vmesnih fazah postopka izdelave. Ta izjema pa se ne sme prenesti na opredelitev zadevnih učinkovin. Ta poenostavljen način izvajanja je treba dopolniti z metodo količinskega vrednotenja, kar bo omogočalo pristojnemu organu da bo preverjanje skladnosti 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 dati ustreznih informacij o kakovosti zdravila. Tako določanje vsebnosti mora, kadar koli je to možno, vključevati referenčne materiale ter statistične analize, ki omogočajo izračunavanje mej zaupanja. V primeru, da takih preskusov ni moč izvesti na končnem izdelku, se lahko opravijo v vmesni fazi, čim pozneje v postopku izdelave.

Če podrobni podatki iz oddelka B kažejo, da je bil v izdelavi zdravila uporabljen znaten presežek zdravilne učinkovine, mora opis kontrolnih preskusov končnega izdelka vsebovati, kjer to ustreza, kemijsko in, po potrebi, toksikološko-farmakološke raziskave sprememb, do katerih je prišlo v tej snovi, in po možnosti še opis lastnosti in/ali določanje razpadnih produktov.

1.3 Identifikacija in določanje vsebnosti pomožnih snovi

Če je to potrebno, se morajo na pomožnih snovi opraviti vsaj identifikacijski preskusi.

Predlagani postopek za identifikacijo barvil mora omogočati možnost preverjanja, da se take snovi uvrščena na seznamu, ki je priložen k Direktivi 78/25/EGS.

Preskus o zgornjih in spodnjih mejnih vrednostih je obvezen za konzervanse ter preskus o zgornjih mejnih vrednostih za vsako drugo pomožno snov, ki bi morda lahko imele neželen vpliv na fiziološke funkcije; preskus o zgornjih in spodnjih mejnih vrednostih je obvezen za pomožne snovi, če obstaja možnost, da bi te vplivale na biološko uporabnost zdravilne učinkovine, razen če se biološko uporabnost zagotavlja s kakšnimi drugimi ustreznimi preskusi.

1.4 Preskusi varnosti

Poleg toksikološko-farmakoloških preskusov, ki spremljajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, je treba povsod tam, kjer so taki preskusi potrebni kot rutinski, da bi se preverila kakovost proizvoda, v analize podatke vključiti tudi podrobne podatke o preskusih varnosti, kot

▼B

so preskusi sterilnosti, bakterijskih endotoksinov, pirogenosti ter lokalne tolerance pri živalih.

G. TEST STABILNOSTI

Podrobni podatki ter dokumentacija, ki spremlja vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v skladu s členom 12(3)(f) in (i) mora biti vložena v skladu z naslednjimi zahtevami.

Treba je dati opis raziskave, na podlagi katere je bil določen rok uporabnosti, priporočeni pogoji shranjevanja ter specifikacije po izteku roka uporabnosti, ki jih predlaga predlagatelj.

Za premikse za izdelavo medicinirane krme je treba obvezno podati informacijo o roku uporabnosti medicinirane krme, ki se izdelujejo iz teh premiksov v skladu s priporočenimi navodili za uporabo.

Če končni izdelek zahteva rekonstitucijo pred dajanjem zdravila, se zahtevajo podatki o predlaganem roku uporabnosti za rekonstituirano zdravilo, kar je treba podpreti z ustreznimi podatki o stabilnosti.

V primeru stekleničk z večkratnim odmerkom, je treba predložiti podatke o stabilnosti, ki bodo upravičile rok uporabnosti za stekleničko potem, ko je bil zamašek prvič predrt.

V primeru, da se v končnem izdelku hitro povečajo razpadni produkti, mora predlagatelj to prijaviti in navesti postopke karakterizacije ter postopke preskušanja.

Zaključek mora vsebovati rezultate analiz, ki upravičujejo predlagani rok uporabnosti pod predlaganimi pogoji shranjevanja ter specifikacije končnega izdelka ob izteku roka uporabnosti končnega izdelka pod temi priporočenimi pogoji shranjevanja.

Treba je opredeliti najvišjo dopustno mejo razpadnih produktov ob izteku roka uporabnosti.

Treba je predložiti študijo o medsebojnem delovanju med zdravilom in vsebnikom kadar koli obstaja možnost tveganja za tako medsebojno delovanje, posebno kjer gre za pripravke za injiciranje ali aerosole za notranjo uporabo.

*DEL 3***Varnost in preskusi zaostankov**

Podrobni podatki ter dokumentacija, ki mora spremljati vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v skladu s členi 12(3)(j) in 13(l) mora biti vložena v skladu s spodaj naštetimi zahtevami.

Države članice morajo zagotoviti, da bodo preskusi opravljeni v skladu z določili dobre laboratorijske prakse, ki jih določa Direktiva Sveta 87/18/EGS z dne 18. Decembra 1986 o prilagajanju zakonov in drugih predpisov v zvezi z uporabo načel dobre laboratorijske prakse ter verifikacijo uporabe preskusov o kemijskih snoveh⁽¹⁾ ter Direktivo Sveta 88/320/EGS z dne 9. junija 1988 o pregledu in verifikaciji dobre laboratorijske prakse (GLP)⁽²⁾.

A. PRESKUSI VARNOSTI**Poglavje I***Opravljanje testov***1. Uvod**

Dokumentacija o varnosti mora izkazovati:

1. potencialno toksičnost zdravila ter vse nevarne in neželene učinke, do katerih lahko pride pod predlaganimi pogoji uporabe pri živalih; te je treba oceniti glede na resnost zadevnega patološkega stanja;
2. potencialne škodljive učinke zaostankov zdravila za uporabo v veterinarski medicini ali snovi na človeka iz živil, ki se pridobivajo iz zdravljenih živali ter težave, ki jih zaostanki povzročijo pri industrijski predelavi živil;

⁽¹⁾ UL L 15, 17.1.1987, str. 29. Direktiva, kakor je bila nazadnje spremenjena z Direktivo Komisije 1991/11/EG (UL L 77, 23.3.1999, str. 8).

⁽²⁾ UL L 145, 11.6.1988, str. 35. Direktiva, kakor je bila nazadnje spremenjena z Direktivo Komisije 1999/12/EGS (UL L 77, 23.3.1999, str. 22).

▼B

3. potencialna tveganja, ki so lahko posledica izpostavljenosti človeka zdravilu, na primer med dajanjem zdravila živali;
4. potencialna tveganja za okolje, ki so posledica uporabe zdravila.

Vsi rezultati morajo biti zanesljivi in splošno veljavni. Kadar to ustreza, je pri načrtovanju eksperimentalnih metod in pri vrednotenju rezultatov treba uporabiti matematične in statistične postopke. Poleg tega morajo klinični delavci razpolagati z informacijo o terapevtskem potencialu proizvoda ter o nevarnostih, povezanih z njegovo uporabo.

V nekaterih primerih je potrebno preskušanje metabolitov matične spojine, če metaboliti predstavljajo zaostanke.

Pomožno snov, ki se prvič uporablja na farmacevtskem področju je treba obravnavati kot zdravilno učinkovino.

2. **Farmakologija**

Farmakološke študije so ključnega pomena za razumevanje mehanizmov, iz katerih izhajajo terapevtski učinki zdravila, zato je treba farmakološke študije, ki so bile opravljene na poskusnih in ciljnih živalih vključiti v del 4.

Vendar pa farmakološke študije lahko prav tako pomagajo pri razumevanju toksikoloških pojavov. Razen tega, če ima zdravilo farmakološke učinke tudi v odsotnosti toksičnega odziva, ali v odmerkih, ki so nižji kot tisti, pri katerih se izzove toksičnost, je treba te farmakološke učinke upoštevati v oceni varnosti zdravila.

Zato je treba pred zbiranjem dokumentacije o varnosti pridobiti podatke o farmakoloških raziskavah na laboratorijskih živalih ter vse relevantne podatke, pridobljene med kliničnimi študijami na ciljni živali.

3. **Toksikologija**

3.1 *Toksičnost enkratnih odmerkov*

Študije toksičnosti enkratnih odmerkov lahko uporabimo za napoved:

- možnih učinkov akutnega prevelikega odmerjanja na ciljnih živalih,
- možnih učinkov po nenamernem zaužitju pri človeku,
- odmerkov, ki bi jih bilo možno koristno uporabiti v študijah o ponovljenih odmerkih.

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

Te študije je treba izvesti najmanj na dveh živalskih vrstah sesalcev. Eno vrsto sesalcev se lahko zamenja, če je to ustrezno, z živalsko vrsto, ki ji je zdravilo namenjeno. Normalno je treba preučiti najmanj dva različna načina dajanja zdravila. Ena od teh je lahko enaka ali podobna tisti, ki je predlagana za ciljno živalsko vrsto. Če pričakujemo, da bo uporabnik zdravila znatno izpostavljen, na primer z vdihavanjem ali preko kože, moramo te načine preučiti.

Da bi zmanjšali število živali, vključenih v te študije ter njihovo trpljenje, je treba razvijati nove protokole za preskušanje toksičnosti enkratnega odmerka. Študije, ki se izpeljejo v skladu s temi novimi postopki se sprejmejo potem, ko se ustrezno validirane, prav tako pa tudi študije, izvedene v skladu z dobro uveljavljenimi mednarodno priznanimi navodili.

3.2 *Toksičnost pri ponovljenih odmerkih*

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

V primeru snovi ali zdravil, ki se uporabljajo izključno za uporabo pri živalih, ki niso namenjene za proizvodnjo živil, ponavadi zadostuje študija toksičnosti pri ponovljenih odmerkih na eni eksperimentalni živalski vrsti. To študijo se lahko nadomesti s študijo, ki se izvede na ciljni živali. Pogostost in način dajanja ter trajanje študije je treba izbrati glede na predlagane pogoje klinične uporabe. Raziskovalec mora podati razloge za obseg in trajanje poskusov ter izbrane odmerke.

▼B

V primeru snovi ali zdravil, namenjenih za uporabo pri živalih za proizvodnjo živil, je treba študijo izvesti na najmanj dveh živalskih vrstah, od katerih ena ne sme biti glodalec. Raziskovalec mora podati svoje razloge za izbor živalskih vrst, glede na dostopno znanje o metabolizmu proizvoda pri živalih in človeku. Preskušano snov je treba dajati peroralno. Poskušanje mora trajati najmanj 90 dni. Raziskovalec mora jasno opredeliti razloge za izbor metode in pogostosti dajanja snovi ter dolžino poskusa.

Največji odmerek je normalno treba izbrati zato, da bi osvetlili škodljive učinke. Najnižja stopnja odmerka ne sme izzvati nobenega dokaza toksičnosti.

Ocena toksičnih učinkov mora temeljiti na opazovanju obnašanja, rasti, hematoloških in fizioloških preskusih, posebno tistih, ki se nanašajo na organe izločanja, ter na poročilih o raztelesbi ter spremljajočih histoloških podatkih. Izbor ter obseg preskusov za vsako skupino je odvisen od vrste živali ter stopnje znanstvenih dognanj v tem času.

V primeru novih kombinacij znanih snovi, ki so bile raziskane v skladu z določili te direktive, lahko raziskovalec preskuse pri ponovljenih odmerkih, razen če so preskusi toksičnosti izkazali potenciranje novih toksičnih učinkov, primerno prilagodi, mora pa navesti razloge za prilagoditve.

3.3 *Toleranca pri ciljnih živalskih vrstah*

Predložiti je treba podrobnosti o vsakršnih znakih netolerance, opaženih med študijami na ciljnih živalskih vrstah, ki so bile izveden v skladu, z zahtevami oddelka B dela 4 poglavja 1. Treba je navesti zadevne študije, odmerke, pri katerih se je pojavila netoleranca, živalsko vrsto ter pasmo. Treba je navesti podatke o nepričakovanih fizioloških spremembah.

3.4 *Reproduktivna toksičnost vključno z teratogenostjo*

3.4.1 Študije učinkov na reprodukcijo

Namen te študije je identificirati možno prizadetost reproduktivne funkcije pri samcih ali samicah ali škodljive učinke na potomcih, ki so posledica dajanja zdravila ali snovi, ki je v postopku raziskave.

V primeru snovi ali zdravil, ki so namenjeni za živali za proizvodnjo živil, je treba izvesti raziskavo učinkov na reprodukcijo in sicer v obliki dvo-generacijskih študij na najmanj eni živalski vrsti, ponavadi na glodalcu. Snov, ali proizvod, ki ga raziskujemo, je treba dajati samcem in samicam v primernem času pred parjenjem. Dajanje zdravila je treba nadaljevati do odstavitve generacije F2. Treba je dati najmanj tri stopnje odmerkov. Največji odmerek je treba izbrati tako, da se pokažejo škodljivi učinki. Najnižji nivo odmerka ne sme izkazovati nobenega znaka toksičnosti.

Ocena učinkov na reprodukcijo mora temeljiti na plodnosti, brejosti ter materinskem obnašanju samice; sesanju, rasti ter razvoju F1 potomcev od spočetja do zrelosti; razvoju F2 potomcev do odstavitve.

3.4.2 Študije embriotoksičnih/fetotoksičnih učinkov vključno s teratogenostjo

V primeru snovi ali zdravil, namenjenih za uporabo pri živalih za proizvodnjo živil, je treba izvesti študije učinkov embriotoksičnosti/fetotoksičnosti, vključno s teratogenostjo. Te študije je treba izvesti najmanj na dveh vrstah sesalcev, ponavadi na glodalcu in na kuncu. Podrobnosti testa (število živali, odmerki, čas dajanja zdravila ter merila za oceno rezultatov) so odvisni od stanja znanstvenega napredka v času vlaganja vloge ter od ravni statistične značilnosti, ki jih morajo rezultati dosežati. Študije na glodalcu se lahko kombinirajo s študijo o učinkih na reproduktivno funkcijo.

V primeru snovi ali zdravil, ki niso namenjeni uporabi za živali za proizvodnjo živil, se zahteva študija embriotoksičnih/fetotoksičnih učinkov, vključno s teratogenostjo na vsaj eni živalski vrsti, ki je lahko ciljna živalska vrsta, če je proizvod namenjen uporabi za živali, ki se bo morda uporabljala za vzrejo.

3.5 *Mutagenost*

Preskusi mutagenosti so namenjeni oceni potenciala snovi, ki v genetskih materialih celic povzročajo prenosljive spremembe.

Vsako novo snov, ki je namenjena uporabi v zdravilu je treba oceniti z vidika mutagenih lastnosti.

▼B

Število in vrste preskusov ter merila za oceno rezultatov morajo biti odvisni od stanja znanstvenih dosežkov v času, ko je vloga vložena.

3.6 *Karcinogenost*

Študije o dolgoročni karcinogenosti pri živalih se ponavadi zahtevajo za tiste snovi, ki jim bodo izpostavljeni ljudje, t.j. tiste

- ki so kemijsko analogno blizu znanim karcinogenim snovem,
- ki med preskusom mutagenosti dajejo rezultate, ki nakazujejo na možnost karcinogenih učinkov,
- pri katerih je povečano število sumljivih znakov med poskusom toksičnosti.

Pri načrtovanju študije karcinogenosti in pri ovrednotenju rezultatov je treba upoštevati stanje znanstvenega napredka v času, ko je bila vloga vložena.

3.7 *Izjeme*

V primeru, da je proizvod namenjen za lokalno uporabo, je treba preučiti sistemsko absorpcijo pri ciljni živalski vrsti. Če je dokazano, da je sistemsko absorpcija zanemarljiva, lahko izpustimo preskus toksičnosti pri ponovljenih odmerkih, preskus o reproduktivni toksičnosti ter preskus karcinogenosti, razen če:

- se pod pogoji predpisane uporabe pri živali lahko pričakuje, da žival zdravilo zaužije skozi usta, ali
- bi lahko farmacevtska snov prišla v živilo, pridobljeno iz zdravljenih živali (intramamarni pripravki)

4. **Ostale zahteve**4.1 *Imunotoksičnost*

Če učinki, ki smo jih opazili med študijami ponovljenih odmerkov pri živalih kažejo na specifične spremembe v teži pri limfnih organih in/ali histološke spremembe v celičnosti limfnih tkiv, kostnega mozga ali perifernih levkocitih, mora raziskovalec razmisliti o potrebi po dodatnih študijah učinkov proizvoda na imunski sistem.

Pri načrtovanju takih študij ter oceni rezultatov je treba upoštevati stanje znanstvenega napredka v času, ko je bila vloga vložena.

4.2 *Mikrobiološke lastnosti zaostankov*4.2.1 *Potencialni učinki na črevesno floro človeka*

Mikrobiološko tveganje, ki ga za črevesno floro človeka predstavljajo zaostanki protimikrobnih spojin, je treba raziskati v skladu z nivojem znanstvenega napredka v tistem času, ko je bila vloga vložena.

4.2.2 *Potencialni učinki na mikroorganizme, ki se uporabljajo v industrijski predelavi hrane*

V nekaterih primerih je morda treba izvesti preskuse ali zaostanki povzročajo težave, ki imajo vpliv na tehnološke procese v industrijski predelavi živil.

4.3 *Opažanja pri ljudeh*

Treba je predložiti informacije o tem, ali se sestavine zdravila za uporabo v veterinarski medicini uporabljajo kot zdravila v terapiji ljudi; če je temu tako, je treba napisati poročilo o vseh opaženih učinkih (vključno s škodljivimi učinki) pri ljudeh ter o vzrokih učinkov do take mere, ki je lahko pomembna za oceno zdravila za uporabo v veterinarski medicini, kjer je to ustrezno, v luči rezultatov testiranja iz bibliografskih podatkov. Kjer se sestavine zdravila za uporabo v veterinarski medicini same kot take ne uporabljajo, ali niso več v uporabi kot zdravila v terapiji ljudi, je treba navesti razloge.

5. **Ekotoksičnost**5.1 *Namen študije ekotoksičnosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini je oceniti potencialne škodljive učinke, ki jih lahko povzroči uporaba proizvoda na okolju ter identificirati previdnostne ukrepe, potrebne za zmanjšanje takega tveganja.*

▼B

- 5.2 Ocena ekotoksičnosti mora biti obvezna za vsako vlogo za dovoljenje za promet z zdravilom za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, razen za vloge, vložene v skladu s členi 12(3)(j) ter 13(1).
- 5.3 To oceno je treba izpeljati v dveh fazah.
- V prvi fazi mora preiskovalec oceniti potencialni obseg izpostavljenosti okolja proizvodu, njegovi zdravilni učinkovini ali ustreznim metabolitom, ob upoštevanju:
- ciljne živalske vrste ter predlaganega načina uporabe (na primer masovno zdravljenje ali individualno zdravljenje živali),
 - načina dajanja zdravila, še posebno možnost, da bi proizvod direktno prišel v okoljske sisteme,
 - možnosti izločanja proizvoda, njegovih zdravilnih učinkovin ali relevantnih metabolitov v okolje prek zdravljenih živali; obstojnost takih izločkov,
 - odlaganja neporabljenih ali odpadnih proizvodov.
- 5.4 V drugi fazi, ob upoštevanju stopnje izpostavljenosti okolja proizvodu, ter ob razpoložljivih informacijah o fizikalno-kemijskih, farmakoloških in/ali toksikoloških lastnostih spojine, ki smo jo dobili med izvajanjem drugih preskusov ter testov, ki jih zahteva ta direktiva, mora raziskovalec premisliti, ali bi bila potrebna nadaljnja preiskava učinkov proizvoda na ekosisteme.
- 5.5 Po potrebi so možne še nadaljnje preiskave o:
- vplivu in obnašanju v zemlji,
 - vplivu in obnašanju v vodi in zraku,
 - učinkih na vodne organizme,
 - učinkih na druge ne-ciljne organizme.
- Te nadaljnje preiskave morajo biti izvedene v skladu s protokoli testa, kakor je določeno v Prilogi V k Direktivi Sveta 67/548/EGS z dne 27. junija 1967 o približevanju zakonov in drugih predpisov v zvezi z razvrščanjem, pakiranjem in označevanjem nevarnih snovi⁽¹⁾, ali če končna točka ni točno določena s protokoli, v skladu z drugimi mednarodno priznanimi protokoli o zdravilih za uporabo v veterinarski medicini in/ali zdravilnih učinkovinah in/ali izločenih metabolitih, če to ustreza. Število in tipi preskusov ter merila za ocenjevanje so odvisni od nivoja znanstvenega napredka v času vlaganja vloge.

Poglavje II*Predstavitev podrobnih podatkov in dokumentacije*

Kot v znanstvenih delih na splošno, mora dosje preskusov o varnosti vsebovati naslednje:

- (a) uvod z opredelitvijo vsebine in navedbo vseh koristnih bibliografskih referenc;
- (b) podrobno identifikacijo preiskovane snovi, vključno z:
- mednarodnim nelastniškim imenom (INN),
 - oznako IUPAC,
 - številko iz Chemical Abstract Service (številko CAS),
 - terapevtsko in farmakološko klasifikacijo,
 - sopomenkami in kraticami,
 - strukturno formulo,
 - molekulsko formulo,
 - molekulsko maso,
 - stopnjo nečistote,

⁽¹⁾ UL 196, 16.8.1967, str. 1. Direktiva, kakor je bila nazadnje spremenjena z Direktivo Komisije 2000/33/ES (UL L 136, 8.6.2000, str. 90).

▼B

- kakovostno in količinsko sestavo nečistot,
 - opisom fizikalnih lastnosti,
 - točko tališča,
 - točko vrelišča,
 - parnim tlakom,
 - topnostjo v vodi ter organskih topilih izraženo v g/l, z navedbo temperature,
 - gostoto,
 - refrakcijskimi spektri, rotacijo itd.
- (c) podroben eksperimentalni protokol z navedbo razlogov za opustitev določenih zgoraj naštetih preskusov, opisom metod, opreme in materialov, podrobnostim o živalski vrsti, pasmi ali rodu živali, od kod izvirajo, število živali ter pogoje, pod katerimi so bivale in bile vzrejene, med drugim tudi, če bile proste specifičnih patogenov (SPF);
- (d) vsi pridobljeni podatki, bodisi ugodni ali neugodni. Originalne podatke je treba opisati dovolj podrobno, da je možno podati kritične ocene, neodvisno od avtorjeve interpretacije. Rezultati so lahko opremljeni z ilustracijami;
- (e) statistična analiza rezultatov, kjer je to potrebno zaradi programa testiranja, ter razhajanja med podatki;
- (f) objektivna razlaga dobljenih rezultatov, ki vodi do zaključka o varnosti snovi, mejah varnosti pri poskusni živali ter ciljni živali ter možnih stranskih učinkih, področjih uporabe, nivojih aktivnih odmerkov ter kakršnih koli možnih neskladjih;
- (g) podroben opis ter temeljita diskusija o rezultatih študije o varnosti zaostankov v živilih ter relevantnostjo za oceno potencialnih tveganj, ki jih predstavljajo zaostanki za ljudi. Temu komentarju morajo slediti predlogi, ki zagotavljajo, da je vsakršno tveganje za človeka odstranjeno, kar je bilo storjeno na osnovi mednarodno priznanih meril, na primer: da ni nobenih opaženih učinkov na živalih, da je predlagana izbira varnostnega faktorja ter sprejemljivega dnevnega vnosa v organizem (ADI);
- (h) izčrpen komentar tveganj za tiste, ki pripravljajo zdravilo ali ga dajejo živali, čemur sledijo predlogi za uvedbo ustreznih ukrepov za zmanjšanje tveganj;
- (i) izčrpen komentarjem o tveganjih za okolje pri zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, katerih uporaba pod predlaganimi praktičnimi pogoji bi lahko predstavljala tveganje ter predlog ustreznih rešitev za zmanjšanje tveganj;
- (j) vse potrebne informacije, ki do največje možne mere poučijo klinika o uporabnosti predlaganega proizvoda. Komentar je treba dopolniti s predlogi glede stranskih učinkov ter možnega zdravljenja akutnih toksičnih reakcij pri živalih, ki se jim bo ta proizvod dajal;
- (k) zaključno izvedensko poročilo s kritično analizo o vseh zgoraj naštetih informacijah glede na stopnjo razvoja znanosti v času, ko je bila vloga vložena, skupaj s podrobnim povzetkom vseh rezultatov relevantnih varnostnih testov ter podrobnimi bibliografskimi referencami.

B. TESTIRANJE ZAOSTANKOV**Poglavje I***Izvajanje preskusov***1. Uvod**

V tej direktivi pomeni izraz „zaostanek“ vse zdravilne učinkovine ali njihove metabolite, ki ostanejo v mesu ali drugih živilih, ki se pridobivajo iz živali, ki so jim bili dana zadevna zdravila.

Namen študije zaostankov je ugotavljanje, ali so zaostanki prisotnosti in, pod katerimi pogoji ter do kakšne količine ostajajo v živilih, pridobljenih iz zdravljenih živali in določitev karence, potrebne za odpravo tveganja za zdravje ljudi in/ali težav pri industrijskem procesiranju živil.

Ocena tveganja zaradi zaostankov pomeni ugotovitev prisotnosti zaostankov v zdravljenih živalih pod priporočenimi pogoji uporabe ter raziskava o učinkih le-teh.

▼B

Za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, namenjenih za živali za proizvodnjo živil, mora dokumentacija o zaostankih dokazovati naslednje:

1. do kakšne količine kako dolgo zaostanki zdravila za uporabo v veterinarski medicini ali njihovi metaboliti ostajajo v tkivih zdravljenih živali ali v živilih, ki se pridobivajo iz takih živali;
2. da je možno določiti realno karenco zdravila, ki jo je možno spoštovati pod praktičnimi pogoji kmetovanja, da bi se tako preprečilo tveganje za zdravje potrošnika živil, ki izhajajo iz zdravljenih živali, ali težave pri industrijski predelavi živil;
3. da so na voljo praktične analizne metode, primerne za rutinsko uporabo, ki lahko potrdijo skladnost s karenco zdravila.

2. Metabolizem in kinetika zaostankov

2.1 Farmakokinetika (absorpcija, porazdelitev, biotransformacija, izločanje)

Namen farmakokinetičnih študij zaostankov zdravil za uporabo v veterinarski medicini je ocena absorpcije, porazdelitve, biotransformacije ter izločanja proizvoda v ciljnih živalih.

Končni proizvod, ali formulacijo, ki je bioekvivalentna, je treba dajati ciljnim živali v največjem priporočenem odmerku.

Glede na način dajanja zdravila, mora biti obseg absorpcije zdravila podrobno opisan. Če se dokaže, da je sistemska absorpcija proizvodov za lokalno uporabo zanemarljiva, nadaljnje študije o zaostankih niso potrebne.

Opisana mora biti porazdelitev zdravila v ciljnih živali; upoštevati je treba možnost vezave na plazemske beljakovine, prenos v mleko ali jajca ter kopičenje lipofilnih spojin.

Treba je opisati poti izločanja proizvoda iz cilje živali in identificirati ter karakterizirati glavne metabolite.

2.2 Izločanje zaostankov

Namen tovrstnih študij, ki merijo hitrost s katero se zaostanki izločajo iz ciljnih živali po zadnjem dajanju zdravila, je določitev karence.

Potem, ko je poskusna žival prejela zadnji odmerek zdravila, je treba v različnih obdobjih določiti količine prisotnih zaostankov z uporabo ustreznih fizikalnih, kemijskih ali bioloških metod; treba je specifikirati tehnološke postopke ter zanesljivost in občutljivost uporabljenih metod.

3. Rutinska analitska metoda za odkrivanje zaostankov

Treba je predlagati analizne postopke, ki jih je moč izvesti med rutinsko preiskavo in ki imajo tako stopnjo občutljivosti, ki omogoča zanesljivo odkrivanje prekoračitev zakonsko dovoljenih najvišjih dovoljenih količin zaostankov.

Predlagano analitsko metodo je treba do podrobnosti opisati. Metoda mora biti validirana in dovolj zanesljiva za uporabo pod normalnimi pogoji rutinskega nadzora nad zaostanki.

Treba je opisati naslednje značilnosti:

- specifičnost,
- točnost, vključno z občutljivostjo,
- natančnost,
- mejo zaznavnosti,
- mejo merljivosti količine,
- praktičnost in uporabnost pod normalnimi laboratorijskimi pogoji,
- dovezetost za motnje.

Primernost predlaganih analitskih metod je treba oceniti glede na stopnjo znanstvenih dosežkov ter tehničnega znanja v času, ko je bila vloga vložena.

Poglavje II

Predstavitev podrobnih podatkov ter dokumentacije

Kot pri vsakem znanstvenem delu, mora dosje o testiranju zaostankov vsebovati naslednje:

▼B

- (a) uvod, ki opredeljuje predmet, skupaj s koristnimi bibliografskimi referencami;
- (b) podrobno identifikacijo zdravila, vključno z:
 - sestavo,
 - čistoto,
 - identifikacijo serije,
 - povezanostjo s končnim proizvodom,
 - specifično aktivnostjo ter radio-čistoto označenih snovi,
 - lego označenih atomov v molekuli,
- (c) podroben eksperimentalni protokol z navedbo razlogov za opustitev določenih zgoraj navedenih preskusov, opis metod, instrumentov ter materialov, podrobnosti o živalski vrsti, pasmi ali rodu živali, njihov izvor, njihovo število ter pogoje, pod katerimi so bivale in bile vzrejene;
- (d) vse dobljene rezultate, tako ugodne kot neugodne. Originalne podatke je treba opisati dovolj podrobno, da bi se rezultate lahko kritično ocenilo, neodvisno od avtorjeve interpretacije. Rezultate lahko spremljajo tudi skice;
- (e) statistično analizo rezultatov, če tako zahteva preskusni program ter razhajanje med podatki;
- (f) objektivno razlago dobljenih rezultatov, čemur sledijo predlogi za določitev najvišjih dovoljenih količin zaostankov zdravilnih učinkovin, ki jih proizvod vsebuje, določitev marker zaostanka ter zadevnih ciljnih tkiv ter predloge glede karence, potrebne, da bo zagotovljeno, da v živilih, pridobljenih iz zdravljenih živali ni nobenih zaostankov, ki bi lahko predstavljali tveganje za potrošnika;
- (g) sklepno izvedensko poročilo s podrobno kritično analizo zgoraj naštetih informacij glede na stanje znanstvenega napredka v času, ko je bila vložena vloga skupaj s podrobnim povzetkom rezultatov o testiranju zaostankov ter podrobne bibliografske reference.

*DEL 4***Predklinična in klinična preskušanja**

Podrobne podatke ter dokumentacijo, ki morajo spremljati vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v skladu z členi 12(3)(j) ter 13(l), je treba predložiti v skladu z določili tega dela.

Poglavje I*Predklinične zahteve*

Predklinične študije so potrebne za ugotovitev farmakološke aktivnosti ter tolerance proizvoda.

A. FARMAKOLOGIJA**A.1 Farmakodinamika**

Študija farmakodinamike mora slediti dvema ločenima pristopoma:

Prvič, ustrezno mora biti opisan mehanizem delovanja ter farmakološki učinki, na katerih temelji priporočena praktična uporaba. Rezultati morajo biti izraženi kvantitativno (na primer krivulje učinek-odmerek, krivulje čas-úinek itd.) ter, kjer je to mogoče, v primerjavi s snovjo, katere aktivnost je dobro znana. Tam, kjer se za zdravilno učinkovino zagotavlja višja učinkovitost, je treba prikazati razliko in dokazati statistično značilnost.

Drugič, preiskovalec mora podati celovito farmakološko oceno o zdravilni učinkovini, s posebnim poudarkom na možnosti stranskih učinkov. Na splošno je treba preučiti glavne funkcije.

Preiskovalec mora identificirati učinke načina jemanja zdravila, formulacijo, itd. na farmakološko aktivnost zdravilne učinkovine.

Preiskave je treba okrepiti tam, kjer se priporočeni odmerek približuje tistemu, ki bi lahko povzročil škodljive učinke.

Eksperimentalne tehnike, razen če gre za standardne postopke, je treba opisati tako natančno, da jih je možno ponoviti. Zato mora preiskovalec določiti njihovo

▼B

veljavnost. Eksperimentalne rezultate je treba jasno predstaviti ter za določene vrste preskusov navesti statistično značilnost.

Razen če so podani tehtni nasprotni razlogi, je treba preučiti kvantitativne spremembe odzivov, ki so posledica ponavljajočega dajanja zdravila.

Farmacevtske kombinacije lahko razvijejo delovanje bodisi na farmakoloških temeljih ali s kliničnimi indikacijami. V prvem primeru morajo farmakodinamične in/ali farmakokinetične študije izkazovati tiste interakcije, ki bi lahko naredile samo kombinacijo vredno za klinično uporabo. V drugem primeru, kjer se išče znanstvena razlaga za farmacevtske kombinacije s kliničnimi eksperimenti, mora raziskava določiti, ali bodo pričakovani učinki kombinacije lahko prikazani na živalih in je vsaj treba preveriti pomembnost škodljivih učinkov. Če kombinacija vključuje novo zdravilno učinkovino, je treba le-to predhodno dodobra preučiti.

A.2 Farmakokinetika

Osnovne farmakokinetične informacije, ki zadevajo novo zdravilno učinkovino so v kliničnem pogledu običajno koristne.

Farmakokinetične cilje lahko delimo na dve glavni področji:

- (i) opisno farmakokinetiko, ki vodi do ocene osnovnih parametrov, kot so izčiščenje iz telesa, volumen(ni) za distribucijo, srednji čas prisotnosti itd.
- (ii) uporabo teh parametrov za raziskavo odnosov med režimom odmerjanja, plazemsko koncentracijo ter koncentracijo v tkivih ter farmakološkimi, terapevtskimi ali toksičnimi učinki.

Pri ciljnih živalskih vrstah so farmakokinetične študije po pravilu potrebne zato, da bi uporabljali zdravila kar najbolj učinkovito in varno. Take študije so še posebno koristne kot pomoč klinikom pri določanju režima odmerjanja (način ter mesto dajanja, časovni intervali med odmerki, število dajanj zdravila itd.) ter za prilagajanje režima odmerjanja glede na določene različnosti v populaciji (npr. starost, bolezen). Tovrstne študije so pri več živali lahko bolj učinkovite ter na splošno lahko dajo več informacij kot klasične študije titracije odmerkov.

Pri novih kombinacijah znanih snovi, ki so bile preučevane v skladu z določili te direktive, se farmakološke študije fiksnih kombinacij ne zahtevajo, če se lahko upraviči, da dajanje zdravilnih učinkovin v fiksni kombinaciji ne bo spremenila njihovih farmakokinetičnih lastnosti.

A.2.1 Biološka razpoložljivost/bioekvivalenca

Za določitev bioekvivalence je treba izvesti ustrezne študije biološke razpoložljivosti:

- kadar se primerja reformulirano zdravilo z obstoječim,
- kadar se primerja novo metodo ali način dajanja zdravila z obstoječim,
- v vseh primerih iz člena 13(1).

B. TORELANCA PRI CILJNIH ŽIVALSKIH VRSTAH

Namen te študije, ki jo je treba izvesti pri vseh živalskih vrstah, ki jim je zdravilo namenjeno, je izvedba preskusov lokalne in splošne tolerance pri vseh takih živalskih vrstah zato, da bi se ugotovilo tolerirano odmerjanje, ki bo dovolj široko, da bi omogočilo varnosti pas in klinične znake netolerance pri priporočenem načinu(nih) dajanja zdravila, kolikor je to mogoče doseči s povečevanjem terapevtskega odmerka in/ali trajanjem zdravljenja. Poročilo o preskusih mora vsebovati kar se da največ podrobnosti o pričakovanih farmakoloških učinkih ter škodljivih učinkih; slednje je treba oceniti z dolžnim upoštevanjem dejstva, da imajo morda uporabljene živali visoko vrednost.

Zdravila je treba dajati vsaj na priporočen način dajanja.

C. REZISTENCA

V primeru uporabe zdravil za preventivo ali zdravljenje infekcijskih bolezni ali parazitskih infestacij pri živalih, so potrebni podatki o pojavljanju rezistentnih organizmov.



Poglavje II

Klinične zahteve

1. Splošne zahteve

Namen kliničnih preskušanj je dokazati ali podkrepiti učinek zdravila za uporabo v veterinarski medicini po dajanju zdravila v priporočenih odmerkih. S tem se določijo indikacije in kontraindikacije glede na živalsko vrsto, starost, pasmo in spol, navodila za uporabo, škodljivi učinki, ki bi jih proizvod lahko imel ter varnost proizvoda in toleranca v normalnih pogojih uporabe.

Razen v upravičenem primeru se morajo klinična preskušanja izvesti s kontrolnimi živalmi (kontrolirana klinična preskušanja). Pridobljene učinke je treba primerjati s placebo ali z odsotnostjo zdravljenja in/ali z učinki zdravila, ki ima dovoljenje za promet, pri katerem je terapevtska vrednost znana. O vseh pridobljenih rezultatih, pozitivnih ali negativnih, je treba poročati.

Treba je specificirati uporabljene metode za postavitve diagnoze. Rezultate je treba določiti z uporabo kvantitativnih ali konvencionalnih kliničnih meril. Uporabiti in upravičiti je treba ustrezne statistične metode.

Pri zdravilu za uporabo v veterinarski medicini, namenjenemu primarno za spodbujanje proizvodnosti, je potrebno pozornost posvetiti predvsem:

- donosnosti živalskega proizvoda,
- kakovosti živalskega proizvoda (organoleptična, hranilna, higienska in tehnološka kakovost),
- hranilni učinkovitost ter rasti živali,
- splošnemu zdravstvenemu stanju živali.

Eksperimentalne podatke je treba potrditi s podatki, ki so pridobljeni v praktičnih pogojih na terenu.

V primeru, če za določene terapevtske indikacije predlagatelj lahko dokaže, da ne more predložiti izčrpnih podatkov o terapevtskem učinku zato ker:

- (a) se indikacije, za katere je zadevno zdravilo namenjeno, pojavljajo zelo redko, tako da od predlagatelja ni možno pričakovati, da bo predložil izčrpane dokaze;
 - (b) glede na stanje znanstvenega napredka izčrpane informacije niso možne,
- se dovoljenje za promet z zdravilom lahko izda pod naslednjimi pogoji:
- (a) zadevno zdravilo se sme izdajati samo na veterinarski recept ter ga lahko v določenih primerih dajemo samo pod strogim veterinarskim nadzorom;
 - (b) navodilo za uporabo ter druge informacije morajo opozarjati veterinarja na dejstvo, da, v nekaterih določenih okoliščinah, podrobni razpoložljivi podatki, ki se nanašajo na zdravilo, niso popolni.

2. Izvedba preskušanj

Vsa veterinarska klinična preskušanja se morajo opraviti ob doslednem upoštevanju podrobnega protokola preskušanja, ki mora biti pred preskušanjem zapisan. Zaščita pred mučenjem poskusne živali mora biti pod nadzorom veterinarja ter jo je treba pri načrtovanju protokola preskušanja ter med izvajanjem preskušanja dosledno upoštevati.

Potrebna je sistematična predhodna pisna izdelava postopkov za organizacijo, izvajanje, zbiranje podatkov, dokumentacijo ter preverjanje kliničnih preskušanj.

Pred začetkom preskušanj je treba pridobiti in dokumentirati soglasje lastnika živali, ki bodo uporabljene v preskušanju. Še posebno mora biti lastnik živali pisno obveščen o posledicah sodelovanja v preskušanju glede poznejše oddaje zdravljenih živali ali pridobivanja živil iz tako zdravljenih živali. Kopijo tega obvestila, podpisano in datirano s strani lastnika živali, je treba vključiti v dokumentacijo o preskušanju.

Razen v primeru, če se preskušanje izvaja s slepim testom, se morajo uporabiti določila členov 58, 59 ter 60 glede označevanja zdravil za uporabo v veterinarski medicini po analogiji za označevanje formulacij, ki so namenjene uporabi v veterinarskih kliničnih preskušanjih. V vseh primerih je potreben

▼B

na nalepki jasen in neizbrisen napis „samo za veterinarsko klinično preskušanje“.

Poglavje III

Podrobni podatki in dokumentacija

Tako kot pri vsakem znanstvenem delu, mora dokumentacija o učinkovitosti vsebovati uvod, ki opredeljuje predmet, spremljati pa ga mora vsa koristna bibliografska dokumentacija.

Vsa predklinična in klinična dokumentacija mora biti dovolj podrobna, da bi omogočala objektivno oceno. O vseh študijah in preskušanjih je treba izdelati poročilo, bodisi da je ugodno ali neugodno za predlagatelja.

1. Podatki o predkliničnih opažanjih

Če je le možno, je treba podati podrobne podatke o rezultatih:

- (a) preskusov, ki prikazujejo farmakološke učinke;
- (b) preskusov, ki prikazujejo farmakološke mehanizme, ki podpirajo terapevtske učinke;
- (c) preskusov, ki prikazujejo glavne farmakokinetične procese.

Če bi se pojavili nepričakovani rezultati med trajanjem preskušanja, jih je treba natančno opisati.

Dodatno je treba predložiti naslednje podrobne podatke za vse predklinične študije:

- (a) povzetek;
- (b) podroben eksperimentalni protokol z opisom metod, opreme ter uporabljenih materialov, podatke kot so živalska vrsta, starost, teža, spol, pasma ali rod živali, identifikacija živali, odmerki, način ter načrt dajanja zdravila;
- (c) statistično analizo rezultatov, kjer je to relevantno;
- (d) objektivno razpravo o pridobljenih rezultatih s sklepom o varnosti in učinkovitosti zdravila;

Popolno ali delno opuščanje teh podatkov je treba obrazložiti.

2.1 Podatki o kliničnih opažanjih

Vse podrobne podatke mora vsak preiskovalec podati v primeru individualnega zdravljenja kot ločeno individualno poročilo, ali, v primeru skupinskega zdravljenja, kot skupno poročilo.

Podrobni podatki morajo biti v naslednji obliki:

- (a) ime, naslov, funkcija in usposobljenost pooblaščenega preiskovalca;
- (b) kraj in datum zdravljenja; ime in naslov lastnika živali;
- (c) podrobnosti o protokolu preskušanja z opisom uporabljenih metod, vključno z metodo naključnega izbora ter slepega preskušanja, podrobnosti o načinu dajanja zdravila, časovnem razporedu dajanja zdravila, odmerkih, identifikaciji poskusnih živali, živalski vrsti, pasmi in rodu, starosti, teži, spolu, fiziološkem stanju;
- (d) metoda vzreje ter hranjenja z navedbo sestave krme ter z navedbo lastnosti in količine kakršnih koli dodatkov, ki jih krma vsebuje;
- (e) zgodovina primera (čim bolj izčrpno), pojav in potek trenutne bolezni;
- (f) diagnoza ter sredstva, uporabljena za postavitev diagnoze;
- (g) simptomi ter resnost bolezni, po možnosti v skladu z običajnimi merili;
- (h) točna identifikacija formulacije, uporabljene v kliničnem preskušanju;
- (i) odmerek zdravila, metoda, način in pogostost dajanja zdravila ter preventivni ukrepi, če so bili uporabljeni med dajanjem zdravila (trajanje vbizgavanja itd.);
- (j) trajanje zdravljenja ter čas opazovanja, po zdravljenju;
- (k) vse podrobnosti o zdravlilih (razen tistih, ki so vključena v študiji) in so bila uporabljena med časom preskušanja, bodisi pred ali sočasno s

▼B

preskušanim zdravilom ter v slednjem primeru, opažanja o medsebojnem delovanju;

- (l) vsi rezultati kliničnih preskušanj (vključno z ugodnimi ali neugodnimi rezultati) s polnim opisom kliničnih opažanj ter rezultatov objektivnih preskusov o aktivnosti (laboratorijske analize, fiziološki preskusi), ki se zahtevajo za oceno vloge; specificirane morajo biti tehnike ter pomen odstopanj pri rezultatih (npr. odstopanja pri metodah, odstopanja pri posameznih primerih ali učinkih zdravil); prikaz farmakodinamičnih učinkov pri živalih samo po sebi ni dovolj za opravičevanje sklepov glede terapevtskega učinka;
- (m) vsi podrobni podatki o nenamernih učinkih, ne glede na to ali so škodljivi ali ne, ter o vseh posledičnih ukrepih; če je možno, je treba raziskati odnos med vzroki in posledicami;
- (n) učinek na proizvodnost živali (npr. valjenje jajc, proizvodnja mleka, ter reproduktivne funkcije);
- (o) učinki na kakovost živil, pridobljenih iz zdravljenih živali, posebno v primeru zdravil, ki jih uporabljamo kot spodbujevalce proizvodnosti;
- (p) sklep za vsak posamezen primer, ali kjer gre za skupinsko zdravljenje, za vsak skupinski primer.

Oпустitev ene ali več postavk je treba opravičiti.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora izvesti vse potrebno, da se originalni dokumenti, ki so osnova predloženih podatkov, hranijo najmanj pet let po izteku dovoljenja za promet z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini.

2.2 Povzetek in zaključki kliničnih opažanj

Za vsako klinično preskušanje je treba izdelati strnjen pregled in povzetek vseh preskušanj ter rezultatov, še posebno pa je treba izpostaviti:

- (a) število kontrol, število zdravljenih živali, bodisi individualno ali skupinsko, posebej glede na živalsko vrsto, pasmo ali rod, starost in spol;
- (b) število živali, ki so bile predčasno izločene iz preskušanj ter razloge za izločitev;
- (c) za kontrolne živali podatke o tem ali:
 - niso bile zdravljene;
 - so prejele placebo;
 - so prejele kako drugo zdravilo z dovoljenjem za promet z znanim učinkom;
 - so prejele zdravilno učinkovino, ki se preskuša, v drugačni formulaciji ali na drugačen način;
- (d) pogostost opaženih škodljivih učinkov;
- (e) opažanja v zvezi s proizvodnostjo (npr. valjenje jajc, proizvodnja mleka, reproduktivne funkcije ter kakovost živil);
- (f) podrobnosti pri poskusnih živalih, pri katerih je tveganje povečano glede na njihovo starost, glede na način gojenja ali hranjenja ali na namen njihove uporabe, ali živali, katerih fiziološko ali patološko stanje zahteva posebno obravnavo;
- (g) statistično ovrednotenje rezultatov, če tako zahteva program preskušanja.

Na koncu mora preiskovalec narediti splošne zaključke iz eksperimentalnih podatkov in podati svoje mnenje o neškodljivosti zdravila pod predlaganimi pogoji uporabe, o terapevtskih učinkih ter o vseh koristnih informacijah glede indikacij in kontraindikacij, odmerkov ter povprečnega trajanja zdravljenja in kjer je to ustrezno, o opažanjih glede medsebojnega delovanja z ostalimi zdravili ali krmnimi dodatki, ali pa glede posebnih previdnostnih ukrepov, ki jih je treba upoštevati med zdravljenjem ter pri kliničnih znakih prevelikega odmerjanja.

Če gre za zdravila s fiksno kombinacijo, mora preiskovalec podati tudi sklepe o varnosti ter učinkovitosti zdravila v primerjavi z ločenim dajanjem zdravilnih učinkovin, ki so vključene v zdravilo.

▼B**3. Sklepno izvedensko poročilo**

Sklepno izvedensko poročilo mora vsebovati podrobno kritično analizo celotne predklinične in klinične dokumentacije glede na stopnjo razvoja znanosti v času, ko je bila vloga vložena, skupaj s podrobnim povzetkom rezultatov preskusov in preskušanj ter točnimi bibliografskimi referencami.

NASLOV II

Zahteve pri imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini

Brez poseganja v specifične zahteve, ki jih določa zakonodaja Skupnosti za kontrolo ter izkoreninjanje bolezni živali, se morajo na imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini nanašajo naslednje zahteve.

DEL 5

Povzetek dokumentacije**A. ADMINISTRATIVNI PODATKI**

Imunološko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, ki je predmet vloge, je treba identificirati z imenom ter z imeni zdravilnih učinkovin, skupaj z jakostjo ter farmacevtsko obliko, metodo in načinom dajanja zdravila ter opisom končnega pakiranja in ovojnine zdravila.

Treba je podati ime in naslov predlagatelja, ime in naslov izdelovalcev in mest v različnih fazah izdelave (vključno izdelovalca končnega zdravila ter izdelovalca (e) zdravilne(ih) učinkovin(e)), in kjer je to potrebno, ime in naslov uvoznika.

Predlagatelj mora navesti število in naslove zvezkov dokumentacije, ki je priloga k vlogi ter navesti, kateri vzorci, če ti obstajajo, so priloženi.

Priloga k administrativnim podatkom so kopije dokumentov, ki dokazujejo, da ima izdelovalec dovoljenje za izdelavo imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini, kot to določa člen 44 (skupaj s kratkim opisom mestom izdelave). Poleg tega je treba podati seznam organizmov, ki so bili uporabljeni na mestu izdelave.

Predlagatelj mora predložiti seznam držav, v katerih je bilo izdano dovoljenje za promet, kopije vseh povzetrov glavnih značilnosti zdravila v skladu s členom 14, kakor so jih odobrile države članice ter seznam držav, v katerih je bila vloga vložena.

B. POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Predlagatelj mora predlagati povzetek glavnih značilnosti zdravila v skladu s členom 14.

Poleg tega mora predlagatelj predložiti enega ali več vzorcev ali predlogov stične in zunanje ovojnine imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini, skupaj z navodilom za uporabo, če se le-ta zahteva.

C. IZVEDENSKA POROČILA

V skladu s členom 15(2) in (3) morajo biti izvedenska poročila predložena glede vseh vidikov dokumentacije.

Vsako izvedensko poročilo mora vsebovati kritično oceno različnih preskusov in/ali preskušanj, ki so bili izvedeni v skladu s to direktivo, kjer bodo izpostavljeni vsi podatki, potrebni za oceno. Izvedenec mora podati svoje mnenje o tem, ali so podana zadostna zagotovila glede kakovosti, varnosti in učinkovitosti zadevnega zdravila. Faktografski povzetek ne zadostuje.

Vse pomembne podatke je treba povzeti v prilogi k izvedenskemu poročilu, če je to le mogoče v obliki tabel ali grafov. Izvedensko poročilo ter povzetki morajo vsebovati točno sklicevanje na informacije, ki jih vsebuje glavna dokumentacija.

Vsako izvedensko poročilo mora pripraviti primerno usposobljena in izkušena oseba. Poročilo mora izvedenec podpisati in datirati, k poročilu pa mora biti priložena kratka informacija o izobrazbi, usposabljanju ter delovnih izkušnjah izvedenca. Treba je navesti, v kakšnem poslovnem odnosu sta izvedenec in predlagatelj.



DEL 6

Analitski (fizikalno-kemijski, biološki ali mikrobiološki) preskusi imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini

Vsi postopki preskušanja morajo ustrezati stopnji znanstvenega napredka v času izvajanja preskusov, postopki pa morajo biti validirani; treba je predložiti rezultate študij validacije.

Vse postopke preskušanja je treba opisati dovolj natančno, da bi se jih lahko ponovilo v kontrolnih preskusih, ki jih lahko zahteva pristojni organ; ustrezno podrobno je treba opisati vse možne posebne naprave in opremo, po možnosti s shemo. Treba je dodati formule laboratorijskih reagentov in če je potrebno, postopke priprave. V primeru postopkov preskušanja, ki jih vključuje *Evropska farmakopeja* ali farmakopeja države članice, se lahko ta opis nadomesti s podrobnim sklicem na zadevno farmakopejo.

A. PODROBNI PODATKI O KAKOVOSTNI IN KOLIČINSKI SESTAVI ZDRAVILA

Podrobni podatki in dokumentacija, ki mora spremljati vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v skladu s členom 12(3) (c), se morajo predložiti v skladu z naslednjimi zahtevami.

1. Podrobni podatki o kakovostni sestavi

„Podrobni podatki o kakovostni sestavi“ vseh sestavin imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini pomenijo oznako ali opis:

- zdravilne(ih) učinkovin(e),
- sestavin dodatkov,
- sestavin pomožnih snovi, ne glede na njihovo vrsto ali uporabljeno količino, vključno s konzervansi, stabilizatorji, emulgatorji, barvili, snovmi za izboljšanje okusa in aromami, označevalci, itd.
- sestavin farmacevtskih oblik, ki se dajejo živalim.

Podrobne podatke je treba dopolniti z ustreznimi podatki o vsebniku, in kjer je to ustrezno, o načinu zapiranja vsebnika, skupaj s podatki o pripomočkih, s katerimi se bo zdravilo za uporabo v veterinarski medicini uporabljalo ali dajalo in ki se bo izdajalo skupaj z zdravilom.

2. Izraz „običajna terminologija“, ki se uporablja za opis sestavin imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini ne glede na uporabo ostalih določil člena 12(3)(c), pomeni:

- pri snoveh, ki so navedene v *Evropski farmakopeji*, ali v odsotnosti le-te, v nacionalni farmakopeji ene od držav članic, glavni naslov zadevne monografije, ki je obvezna za vse take 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 v odsotnosti le-tega natančna znanstvena oznaka; snovi, ki nimajo mednarodnega nelastniškega imena ali natančne znanstvene oznake, je treba opisati z navedbo o tem, kako in iz česa so pripravljene, in če to ustreza, je treba dodati še druge ustrezne podatke;
- barvila je treba označiti s številko „E“ kode iz Direktive 78/25/EGS.

3. Podrobni podatki o količinski sestavi

Za „podrobne podatke o količinski sestavi“ zdravilnih učinkovin imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini je potrebno, če je to le mogoče, opredeliti število organizmov, vsebnost specifičnih beljakovin, maso, število mednarodnih enot (IE) ali enot biološke aktivnosti, bodisi na enoto odmerka ali volumna, in pri dodatkih ter pomožnih snoveh, maso in volumen za vsakega posebej, ob upoštevanju podatkov, predvidenih v oddelku B.

Tam, kjer je določena mednarodna enota biološke aktivnosti, jo je treba uporabiti.

Enote biološke aktivnosti, za katere ne obstajajo objavljeni podatki, se morajo izraziti na tak način, da omogočajo nedvoumno informacijo o aktivnosti sestavin, npr. navedbo imunološkega učinka, na podlagi katerega se določa odmerek.

▼B**4. Farmaceutski razvoj**

Podati je treba obrazložitev glede izbire sestave, sestavin in vsebnika in to podpreti z znanstvenimi podatki o farmacevtskem razvoju. Treba je navesti in obrazložiti presežek. Dokazati je treba učinkovitost sistema konzerviranja.

B. OPIS POSTOPKA IZDELAVE KONČNEGA IZDELKA

Opis postopka izdelave, ki spremlja vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v skladu s členom 12(3)(d) je treba izdelati tako, da bo podan ustrezen opis narave uporabljenih postopkov.

V ta namen je treba, da opis vsebuje najmanj:

- različne faze izdelave (vključno s postopki čiščenja), tako da je možno opraviti oceno ponovljivosti postopka izdelave ter oceno tveganj škodljivih učinkov na končne izdelke, kot je na primer mikrobiološka kontaminacija,
- v primeru neprekinjene izdelave, popolne podatke o previdnostnih ukrepih za zagotavljanje homogenosti in konsistentnosti med serijami končnega izdelka,
- navedbo snovi, ki jih med izdelavo ni možno reciklirati,
- podatke o mešanju, skupaj z podrobnimi podatki o količini vseh uporabljenih snovi,
- navedbo o fazi izdelave v kateri se opravi vzorčenje za kontrolne preskuse med izdelavo.

C. IZDELAVA IN KONTROLA VHODNIH SNOVI

Za potrebe tega odstavka so „vhodne snovi“ vse sestavine, ki so bile uporabljene v izdelavi imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini. Gojišče za celične kulture, ki se uporablja v izdelavi zdravilne učinkovine se šteje kot ena vhodna snov.

V primeru:

- da zdravilna učinkovina ni opisana v *Evropski farmakopeji* ali farmakopeji države članice,
- ali
- če je bila zdravilna učinkovina, ki je opisana v *Evropski farmakopeji*, ali v farmakopeji države članice, pripravljena po postopku, za katerega je verjetno, da lahko pušča nečistote, ki jih farmakopeja ne navaja in je za katere je monografija farmakopeje neprimerna za ustrezno kontrolo kakovosti zdravilne učinkovine,

ki jo izdeluje oseba, ki je različna od predlagatelja, se lahko predlagatelj dogovori, do bo izdelovalec zdravilne učinkovine opisal podrobnega postopka izdelave, kontrole kakovosti med izdelavo ter validacijo procesa direktno dostavil pristojnim organom. V tem primeru mora izdelovalec dostaviti predlagatelju vse potrebne podatke, ki bi lahko bili potrebni pri prevzemanju odgovornosti za zdravilo. Izdelovalec mora predlagatelju pisno potrditi, da zagotavlja konsistentnost med serijami ter da ne bo spreminjal procesa izdelave ali specifikacij brez obveščanja predlagatelja. Dokumente in podrobne podatke, ki spremljajo vlogo za tako spremembo, je treba dostaviti pristojnim organom.

Podrobni podatki ter dokumentacija, ki spremlja vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v skladu s členom 12(3)(i) in (j) ter členom 13(1), morajo vsebovati rezultate kontrole kakovosti vseh uporabljenih sestavin ter biti dostavljeni v skladu z naslednjimi pogoji.

1. Vhodne snovi, ki jih naštevajo farmakopeje

Monografije *Evropske farmakopeje* se uporabljajo za vse snovi, ki so v njej objavljene.

Za ostale snovi lahko vsaka država članica zahteva, da se upošteva njena nacionalna farmakopeja kadar gre za izdelke, 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.

Sklic na farmakopeje tretjih držav se lahko dovoli v primerih, kjer snov ni opisana niti v *Evropski farmakopeji* niti v nacionalni farmakopeji; v tem

▼B

primeru je treba predložiti farmakopejo in po potrebi priložiti prevode, za kar je odgovoren predlagatelj.

Barvila morajo v vseh primerih ustrezati zahtevam Direktive Sveta 78/25/EGS.

Rutinski testi, ki se izvajajo na vsaki seriji vhodne snovi, morajo biti taki, kot so navedeni v vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom. Če se uporabljajo še drugi preskusi, ki so navedeni v farmakopeji, je treba predložiti dokaze, da vhodna snov ustreza zahtevam glede kakovosti iz zadevne farmakopeje.

V primerih, če specifikacija, ali druga določila, ki jih vsebuje monografija *Evropske farmakopeje*, ali nacionalna farmakopeja države članice ne bi bila zadostna za zagotavljanje kakovosti snovi, lahko pristojni organi od predlagatelja dovoljenja za promet z zdravilom zahtevajo ustrežnejše specifikacije.

Pristojni organi morajo obvestiti organe, odgovorne za zadevno farmakopejo. Predlagatelj dovoljenja za promet z zdravilom mora pristojnim organom predložiti podatke o domnevnih pomanjkljivostih ter o dodatnih uporabljenih specifikacijah.

V primerih, kjer 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 mora predlagatelj predložiti kopijo monografije ter priložiti validacijo postopkov preskušanj, ki jih monografija vsebuje, ter kjer je to potrebno, prevod. Za zdravilne učinkovine je treba dokazati, da je monografija ustrežna za kontrolo njihove kakovosti.

2. Vhodne snovi, ki niso opisane v farmakopeji

2.1 Vhodne snovi biološkega izvora

Opis je potreben v obliki monografije.

Kjer koli je to možno, mora izdelava cepiva temeljiti na sistemu matične serije ter na vzpostavljenih celičnih bankah. Pri izdelavi imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini, izdelanih iz serumov, je treba prikazati izvor, splošno zdravstveno in imunološko stanje proizvodne živali; treba je uporabljati opredeljeni zbir izvornega materiala.

Treba je opisati in dokumentirati izvor in zgodovino vhodne snovi. Pri genetsko pridobljenih snoveh mora ta informacija vsebovati podatke, kot so opis začetnih celic ali sevov, pripravo ekspresijskega vektorja (ime, izvor, funkcija replikona, ojačevalec promotorja ter druge regulacijske elemente), kontrolo zaporedja učinkovito vrinjene DNK ali RNK, oligonukleotidno zaporedje plazmidnega vektorja v celicah, uporabljeni plazmid za kotransfekcijo, dodane ali izbrisane gene, biološke lastnosti končno spremenjenih celic ter izražene gene, število kopij ter gensko stabilnost.

Matični material, vključno s celičnimi bankami ter surovim serumom za proizvodnjo anti-seruma je treba preskusiti na istovetnost ter na prisotnost naključnih snovi.

Treba je predložiti informacije o uporabljenih snoveh biološkega izvora za vsako fazo postopka izdelave. Te informacije morajo vsebovati naslednje:

- podatke o izvoru materiala;
- podrobnosti o predelavi, čiščenju in inaktivaciji, skupaj s podatki o validaciji teh procesov ter kontrol med procesom;
- podrobnosti o preskusih na onesnaženost, narejenih na vsaki seriji.

Če se ugotovi ali sumi na prisotnost naključnih snovi, je treba material zavreči ali ga uporabiti le v izjemnih okoliščinah, le kadar nadaljnja predelava izdelka zagotavlja, da se te snovi lahko odstranijo in/ali inaktivirajo; odstranitev in/ali inaktivacijo teh naključnih snovi je treba dokazati.

Pri uporabi celičnih bank, mora biti dokazano, da se lastnosti celic niso spremenile vse do najvišje ravni prenosa med procesom izdelave.

Pri živih atenuiranih cepivih je treba podati dokaz o stabilnosti lastnosti atenuiranja matičnega materiala.

Na zahtevo je treba zagotoviti vzorce biološkega vhodne snovi ali reagentov, uporabljenih v postopkih preskušanja, da bi omogočili pristojnemu organu izvedbo preskusov preverjanja.

▼B2.2 *Vhodna snov ne-biološkega izvora*

Opis je treba podati v obliki monografije po naslednjih postavkah:

- ime vhodne snovi, ki izpolnjuje zahteve točke 2 dela A in mora biti dopolnjena z blagovnim ali znanstvenim sinonimom,
- opis vhodne snovi v podobni obliki, kakor jo *Evropska farmakopeja* uporablja za opisih snovi,
- funkcija vhodne snovi,
- metode identifikacije,
- čistoto je treba opisati glede na celotno količino predvidenih nečistot, posebno tistih, ki bi utegnile imeti škodljive učinke in če je treba tudi tistih, ki bi v kombinaciji snovi, na katere se vloga nanaša, lahko imele neželen vpliv na stabilnost zdravila ali bi popačile rezultate analiz. Treba je podati kratek opis o preskusih, ki se opravljajo za določanje čistote vsake posamezne serije vhodne snovi,
- vse možne posebne previdnostne ukrepe med shranjevanjem vhodne snovi in po potrebi rok uporabnosti.

D. POSEBNI UKREPI ZA PREPREČEVANJE PRENOSA ŽIVALSKÉ SPONGIFORMNE ENCEFALOPATIJE

Predlagatelj mora dokazati, da se zdravilo za uporabo v veterinarski medicini izdeluje v skladu z Navodili za zmanjšanje tveganja prenosa povzročiteljev živalske spongiformne encefalopatije z zdravili za uporabo v veterinarski medicini in z dopolnili navodil, ki jih je objavila Evropska skupnost v zvezku 7 publikacije „Pravil, ki urejajo zdravila v Evropski skupnosti“.

E. KONTROLNI PRESKUSI NA VMESNIH FAZAH POSTOPKA IZDELAVE

1. Podrobni podatki ter dokumentacija, ki spremlja vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, v skladu z členom 12(3)(i) ter (j) in členom 13(1) mora vključevati podrobne podatke, ki se nanašajo na kontrolne preskuse, ki se izvajajo v vmesni fazi postopka izdelave zato, da se zagotovi konsistentnost procesa izdelave in končnega izdelka.
2. Pri inaktiviranih ali detoksificiranih cepivih, je treba inaktivacijo ali detoksifikacijo preskusiti med vsakim procesom izdelave, ki neposredno sledi procesu inaktivacije ali detoksifikacije.

F. KONTROLNI PRESKUSI KONČNEGA IZDELKA

Podrobni podatki ter dokumentacija, ki spremlja vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v skladu s členom 13(3)(i) ter (j) in členom 13(1), mora vsebovati podrobne podatke, ki se nanašajo na preskuse končnega izdelka. V primerih, kjer obstajajo ustrezne monografije, in če se uporabljajo postopki preskušanja ter mejne vrednosti, ki so drugačne od tistih, ki jih navaja monografija *Evropske farmakopeje*, ali v odsotnosti le-te, nacionalna farmakopeja države članice, je treba predložiti dokaz, da bi končni izdelek, če bi se preskus izvajal v skladu s temi monografijami, lahko ustrezal farmakopejskim zahtevam za zadevno farmacevtsko obliko. Vloga za pridobitev dovoljenja za promet mora vsebovati seznam preskusov, ki se izvajajo na reprezentativnih vzorcih za vsako serijo končnega izdelka. Treba je navesti pogostost preskusov, ki se ne izvajajo na vsaki seriji. Navesti je treba meje za sproščanje.

1. **Splošne lastnosti končnega izdelka**

Nekateri preskusi splošnih lastnosti izdelka morajo biti priloženi med preskuse končnega izdelka, tudi če so bili izvedeni med procesom izdelave.

Ti preskusi se morajo, kjer koli to ustreza, nanašati na preskus enakomernosti mase in najvišja dovoljena odstopanja, na mehanske, fizikalne, kemijske ali mikrobiološke preskuse, fizikalne lastnosti kot so gostota, pH, lomni količnik itd. Za vsako od teh lastnosti mora predlagatelj za vsak primer posebej določiti specifikacije in meje odstopanja.

2. **Identifikacija in določanje vsebnosti zdravilne(ih) učinkovin(e)**

Za vse preskuse je treba pripraviti dovolj podrobne opise metod preskušanja končnega izdelka, tako da jih je mogoče takoj ponoviti.

Preskus biološke aktivnosti zdravilne(ih) učinkovin(e) je treba izvesti bodisi na povprečnem reprezentativnem vzorcu proizvodne serije, ali pa na več odmernih enotah, ki se analizirajo posamično.

▼B

Kjer je to potrebno, je treba izvesti specifičen preskus identifikacije.

V nekaterih izjemnih primerih, kjer zaradi vsebnosti številnih zdravilnih učinkovin ali pa zaradi zelo nizkih vsebnosti potrebna zapletena raziskava, težko izvedljiva v vsaki proizvodni seriji, se določanje vsebnosti ene ali več bi preskušanje zdravilnih učinkovin v končnem izdelku lahko opusti, pod izrecnim pogojem, da se določanja vsebnosti izvedejo v vmesnih fazah postopka izdelave. Opuščanje pa se ne sme razširiti na opredelitev zadevnih učinkovin. Ta poenostavljen način je treba dopolniti z metodo količinskega vrednotenja, ki pristojnemu organu omogoči, da preverjanje skladnosti imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini s specifikacijo potem, ko je že bilo dano v promet.

3. Identifikacija ter določanje vsebnosti dodatkov

Če so postopki preskušanja na voljo, je treba količino in lastnosti dodatkov ter njihovih sestavin preskusiti na končnem proizvodu.

4. Identifikacija in določanje vsebnosti pomožnih snovi

Če je treba, je treba za pomožne snovi opraviti najmanj preskus identifikacije.

Predlagani postopek za identifikacijo barvil mora omogočati, da se preveri ali so barvila dovoljena v skladu z Direktivo 78/25/EGS.

Obvezen je preskus za določitev zgornje in spodnje mejne vrednosti za konzervansih; obvezen je preskus zgornje meje za katero koli drugo pomožno snov, ki bi utegnila povzročiti škodljive učinke.

5. Preskusi varnosti

Poleg rezultatov preskusov, ki jih je treba predložiti v skladu z delom 7 te priloge, je treba predložiti podrobne podatke o preskusih varnosti. Prednostno so to študije o prevelikem odmerjanju, ki jih je treba opraviti na najmanj eni od najbolj občutljivih ciljnih živalskih vrst ter vsaj na tisti priporočeni način dajanja zdravila, ki predstavlja največje tveganje.

6. Preskus sterilnosti in čistote

Treba je opraviti ustrezne preskuse, da se dokaže odsotnost kontaminacije z naključnimi snovmi ali drugimi snovmi, glede na naravo imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini ter metode in pogoje izdelave.

7. Inaktivacija

Kjer to ustreza, je treba na izdelku v končnem vsebniku izvesti preskus preverjanja inaktivacije.

8. Rezidualna vlaga

Vsaka serija lipofiliziranega proizvoda mora biti preskušena na rezidualno vlago.

9. Konsistentnost med serijami

Da se zagotovi, da je učinkovitost proizvoda ponovljiva med serijami in da se dokaže skladnosti s specifikacijami, je treba na vsaki končni količini ali vsaki seriji končnega proizvoda izvesti in vitro ter in vivo preskus potence, z ustreznimi mejami zaupanja, vključno z ustreznimi referenčnimi snovmi, kadar so te na voljo; v izjemnih okoliščinah, se lahko preskus potence izvede v vmesni fazi postopka izdelave, čim pozneje v postopku izdelave.

G. TESTI STABILNOSTI

Podrobni podatki in dokumentacija, ki spremlja vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v skladu s členom 12(3)(f) ter (i) mora biti predložena v skladu z naslednjimi zahtevami.

Treba je podati opis preskusov glede predlagana roka uporabnosti. Ti preskusi morajo biti obvezno študije v dejanskem času; izvedene morajo biti na zadostnem številu serij, izdelanih v skladu z opisanim postopkom izdelave ter na izdelkih, ki so shranjeni v končnih vsebnikih. Ti preskusi morajo vključevati preskuse biološke in fizikalno-kemijske stabilnosti.

Sklepne ugotovitve morajo vsebovati rezultate preskušanj, ki opravičujejo predlagani rok uporabnosti pod vsemi predlaganimi pogoji shranjevanja.

V primerih, ko se zdravila dajejo pomešana med hrano, je treba po potrebi podati informacijo o roku uporabnosti izdelka v različnih fazah mešanja, kadar se vmešavajo v skladu s priporočenimi navodili.

▼B

Če končni izdelek pred uporabo zahteva rekonstitucijo, so potrebni podatki o predlaganem roku uporabnosti za izdelek, rekonstituiran v skladu s priporočili. Treba je predložiti podatke, ki podpirajo predlagani rok uporabnosti za rekonstituirani izdelek.

DEL 7

Preskušanje varnosti

A. UVOD

1. Preskusi varnostni morajo prikazati možna tveganja zaradi imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini, do katerih lahko pride pod predlaganimi pogoji uporabe pri živalih: tveganja je treba ovrednotiti glede na možne koristi zdravila.

Kadar imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini vsebujejo žive organizme, posebno tiste, ki bi se lahko razširili prek cepljenih živali, je treba oceniti možna tveganja za necepljene živali iste živalske vrste ali za druge morebitno izpostavljene živalske vrste.

2. Podrobne podatke ter dokumentacijo, ki spremlja vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v skladu s členom 12(3)(j) ter 13(1) je treba predložiti v skladu z zahtevami oddelka B.
3. Države članice morajo zagotoviti, da bodo laboratorijski preskusi izvedeni v skladu z načeli dobre laboratorijske prakse, kakor to določata direktivi Sveta 87/18/EGS ter 88/320/EGS.

B. SPLOŠNE ZAHTEVE

1. Preskusi varnosti se morajo izvesti na ciljni živalski vrsti.
2. Odmerek mora biti tista količina zdravila, ki je predlagana za uporabo ter mora vsebovati najvišji titer ali potenco, na katero se vloga nanaša.
3. Vzorec za preskušanje varnosti mora biti vzet iz serije ali serij, izdelanih v skladu s procesom izdelave, opisanim v vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom.

C. LABORATORIJSKI PRESKUSI

1. Varnost dajanja enega odmerka

Imunološko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini je treba dajati v priporočenem odmerku ter na vsak predlagan način za vsako živalsko vrsto in kategorijo, ki ji je zdravilo namenjeno z, vključno z živalmi z najmanjšo starostjo, še primerno za dajanje zdravila. Živali je treba opazovati ter pregledovati na znake sistemskih ali lokalnih reakcij. Kjer je to ustrezno, morajo te študije vključevati podrobne post-mortem makroskopske in mikroskopske preiskave mesta injiciranja. Zabeležiti je treba tudi ostala objektivna merila, kot so na primer rektalna temperatura ter meritve proizvodnosti.

Živali je treba opazovati in pregledovati dokler reakcij ni moč več pričakovati, vendar mora biti v vseh primerih doba opazovanja in pregledovanja najmanj 14 dni po dajanju zdravila.

2. Varnost enkratnega dajanja zdravila v prekomernem odmerku

Prekomerni odmerek imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini je treba na priporočen način dajati živalim iz najbolj občutljivih kategorij ciljne živalske vrste. Živali je treba opazovati ter pregledovati na znake sistemskih in lokalnih reakcij. Zabeležiti je treba tudi ostala objektivna merila, kot so rektalna temperatura ter meritve proizvodnosti.

Živali je treba opazovati in pregledovati še najmanj 14 dni po dajanju zdravila.

3. Varnost pri ponovljenem dajanju enega odmerka

Možno je zahtevati ponovljeno dajanje enega odmerka zdravila, da se ugotovijo škodljivi učinki, ki jih povzročata tovrstno dajanje zdravila. Te preskuse je treba izvesti pri najbolj občutljivih kategorijah ciljne živalske vrste, zdravilo pa je treba dajati na priporočeni način.

Živali je treba opazovati in pregledovati najmanj 14 dni od zadnjega dne dajanja zdravila na znake sistemskih ali lokalnih reakcij. Zabeležiti je treba tudi ostala objektivna merila, kot so rektalna temperatura ter meritve proizvodnosti.

▼B**4. Pregled reproduktivnega delovanja**

Pregled reproduktivnega delovanja je treba izvesti takrat, kadar podatki nakazujejo, da bi lahko vhodna snov iz katere se zdravilo izdeluje, lahko predstavljala rizični faktor. Reprodktivno sposobnost samcev ter bregjih in nebregjih samic je treba preiskati tako, da se uporabi priporočen odmerek za vsak priporočen način dajanja zdravila. Poleg tega je treba preučiti škodljive učinke na potomstvo, kot tudi teratogene in abortivne učinke.

Te študije so lahko del varnostnih študij, opisane v odstavku 1.

5. Pregled imunoloških funkcij

V primeru, da bi imunološko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini lahko imelo škodljivi učinek na imunski odziv cepljene živali ali vpliv na potomstvo, je treba izvesti ustrezne preskuse imunoloških funkcij.

6. Posebne zahteve za živa cepiva:**6.1 Širjenje vakcinalnega seva**

Preučiti je treba širjenje vakcinalnega seva iz cepljene na necepljeno ciljno žival, kadar se zdravilo daje na tisti priporočen način, pri katerem bi najverjetneje prišlo do širjenja. Poleg tega je morda treba preučiti razširitev na neciljno živalsko vrsto, ki bi lahko bila močno dovzetna za živi vakcinalni sev.

6.2 Diseminacija v cepljeni živali

Blato, urin, mleko, jajca, izločki iz nosu in ust ter druge izločke je treba preskusiti na prisotnost organizmov. Poleg tega se lahko zahtevajo študije diseminacije vakcinalnega seva v telesu, s posebno pozornostjo na predilekcijska mesta za replikacijo organizmov. V primeru živega cepiva proti dobro znanim zoonoznim boleznim pri živalih za proizvodnjo hrane je izvedba teh študij potrebna.

6.3 Vračanje virulence atenuirani vakcini

Vračanje virulence je treba raziskati z materialom iz stopnje prehoda med matično kulturo in končnim izdelkom, ki je najmanj oslavljen. Začetno cepljenje je treba opraviti s priporočenim načinom dajanja zdravila, pri katerem bi najverjetneje prišlo do vračanja virulence. Treba je najmanj pet zaporednih prehodov skozi živali iz ciljne vrste. Tam, kjer to tehnično ni izvedljivo zaradi nesposobnosti organizma, da bi se lahko ustrezno repliciral, je treba pri ciljnih živalski vrsti izvesti največ možnih prehodov. Po potrebi je treba izvesti *in vitro* razmnoževanje organizma med dvema *in vivo* prehodoma. Prehode je treba izvesti s takim načinom dajanja zdravila, ki bi najverjetneje lahko privedel do vračanja virulence.

6.4 Biološke lastnosti vakcinalnega seva

Potrebni bodo morda še drugi testi za določanje čim natančnejših bioloških lastnosti vakcinalnega seva (npr. nevtropizem).

6.5 Rekombinacija ali genomske preureditve sevov

Treba je podati obrazložitev verjetnosti rekombinacije genomske preureditve z divjimi ali drugimi sevi.

7. Študije zaostankov

Običajno pri imunoloških zdravilih za uporabo v veterinarski medicini ni treba izvajati študij zaostankov. Vendar pa v primerih, ko se pri izdelavi imunoloških zdravil uporabljajo dodatki in/ali konzervansi, je treba upoštevati možnost zaostankov v živilih. Po potrebi je treba preučiti učinke teh zaostankov. Poleg tega je v primeru živega cepiva proti zoonoznim boleznim možno zahtevati poleg študij, opisanih v odstavku 6.2, določitev zaostankov na mestu injiciranja.

Predlog karence zdravila je treba izdelati ter njeno ustreznost obrazložiti v povezavi z drugimi predhodno opravljenimi študijami o zaostankih.

8. Interakcije

Treba je prikazati vse znane interakcije z drugimi zdravili.

D. TERENSKÉ ŠTUDIJE

Razen v primeru ko je to upravičeno, je treba rezultate laboratorijskih študij dopolniti s podatki iz študij na terenu.

▼B**E. EKOTOKSIČNOST**

Namen študije ekotoksičnosti imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini je ocena možnih škodljivih učinkov, ki bi jih uporaba zdravila lahko povzročila v okolju ter določitev previdnostnih ukrepov, potrebnih za zmanjševanje takih tveganj.

Ocena ekotoksičnosti je obvezna pri vsaki vlogi za izdajo dovoljenja za promet z imunološkim zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, razen pri vlogah, ki so bile vložene v skladu s členoma 12(3)(j) in 13(1).

Oceno je treba izvesti v dveh fazah.

Prva faza ocene je vedno obvezna: preiskovalec mora oceniti potencialni obseg izpostavljenosti okolja zadevnemu zdravilu, njegovim zdravilnim učinkovinam ali ustreznim metabolitom, pri tem pa mora upoštevati:

- ciljne živalske vrste ter predlagano shemo uporabe (npr. masovno ali individualno zdravljenje živali),
- način dajanja zdravila, še posebno obseg možnega prehajanja zdravila v okoljske sisteme,
- možno izločanje zdravila, njegovih zdravilnih učinkovin ali ustreznih metabolitov iz zdravljenih živalih v okolje ter obstojnost teh izločkov,
- odlaganje neporabljenih ali odpadnih snovi.

V primeru, da zaključki iz prve faze nakazujejo potencialno izpostavljenost okolja zdravilu, mora predlagatelj izvesti še drugo fazo ter oceniti potencialno ekotoksičnost. V ta namen mora upoštevati obseg ter trajanje izpostavljenosti okolja zdravilu ter informacije, pridobljene med izvajanjem ostalih preskusov in preskušanj, ki jih zahteva ta direktiva, o fizikalno-kemijskih, farmakoloških in/ali toksikoloških lastnostih spojine. Kadar je to potrebno, je treba izvesti nadaljnje študije o vplivih zdravila (zemlja, voda, zrak, vodni sistemi, ne-ciljni organizmi).

Te nadaljnje študije je treba izvesti v skladu s protokoli preskušanj, ki jih določa Priloga V k Direktivi Sveta 67/548/EGS, ali, kjer končni cilj v protokolih ni ustrezno zajet, v skladu z drugimi mednarodno priznanimi protokoli o imunoloških zdravilih za uporabo v veterinarski medicini in/ali zdravilnih učinkovinah in/ali izločenih metabolitih, kakor je ustrezno. Število in vrste preskusov ter merila za vrednotenje so odvisni od stopnje znanstvenega napredka v času, ko je bila vloga vložena.

*DEL 8***Preskušanje učinkovitosti****A. UVOD**

1. 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 morajo biti podprte z rezultati specifičnih preskušanj, in jih mora vsebovati vloga za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom.
2. Podrobni podatki ter dokumentacija, ki spremlja vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v skladu s členom 12(3)(j) ter 13(1) mora biti vložena v skladu s spodaj navedenimi določili.
3. Vsa veterinarska klinična preskušanja je treba izvesti v skladu v točno določenim protokolom preskušanja, ki mora biti pisno dokumentiran pred začetkom preskušanja. Zaščita poskusnih živali mora biti pod veterinarskim nadzorom ter jo je treba v celoti upoštevati med izvajanjem katerega koli protokola preskušanja ter skozi celotno izvajanje preskušanja.

Potrebni so predhodno določeni sistematični pisni postopki organizacije, izvajanja, zbiranja podatkov, dokumentiranja ter preverjanja kliničnih preskušanj.
4. Pred začetkom vsakega preskušanja je za uporabo živali v preskušanju treba pridobiti in dokumentirati soglasje lastnika. Še posebno mora biti lastnik živali pisno obveščen o posledicah sodelovanja v preskušanju glede poznejše oddaje zdravljenih živali ali pridobivanja živil iz tako zdravljenih živali. Kopijo tega obvestila, podpisano in datirano s strani lastnika živali, je treba vključiti v dokumentacijo o preskušanju
5. Razen v primeru, če je bilo preskušanje izvedeno s slepim testom, se morajo določila členov 58, 59 in 60 glede označevanja analogno nanašati na označevanje formulacij, namenjenih za uporabo v veterinarskih kliničnih presku-

▼B

šanjih. V vseh primerih mora biti na nalepki jasen in neizbrisljiv napis „samo za uporabo v veterinarskem kliničnem preskušanj“.

B. SPLOŠNE ZAHTEVE

1. Izbor seva vakcin je treba upravičiti glede na epizootološke podatke.
2. Preskušanje učinkovitosti, izvedeno v laboratoriju, morajo biti kontrolirani preskusi in vključevati nezdravljene kontrolne živali.

Na splošno morajo biti ta preskušanja podprta s preskušnji, izvedenimi v terenskih pogojih, vključno z nezdravljenimi kontrolnimi živalmi.

Vsa preskušanja je treba opisati dovolj podrobno, da bi jih bilo možno ponoviti v kontrolnih preskušanjih, ki se opravljajo na zahtevo pristojnih organov. Preiskovalec mora izkazati veljavnost vseh uporabljenih tehnik. Vse rezultate je treba predstaviti karseda natančno.

Poročati je treba o vseh dobljenih rezultatih, bodisi ugodnih ali neugodnih.

3. Učinkovitost imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini je treba dokazati za vsako kategorijo vsake živalske vrste, ki 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 je treba ustrezno oceniti. Vsako trditev glede nastopa ali trajanja zaščite je treba podpreti s podatki preskušanj.
4. Treba je dokazati učinkovitost vsake sestavine večvalentega in kombiniranega imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini. Če je zdravilo namenjeno za dajanje v kombinaciji ali istočasno z nekim drugim zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, morata biti kompatibilni.
5. Kadar koli je zdravilo sestavni del vakcinacijske sheme, ki jo priporoča predlagatelj, je treba dokazati sprožilni ali poživilni učinek, ali kako zdravilo prispeva k učinkovitosti sheme v celoti.
6. Uporabljeni odmerek mora biti tista količina zdravila, ki bo priporočena za uporabo in mora vsebovati najnižji titer ali potenco, za katero je vloga vložena.
7. Vzorci, ki se uporabljajo za preskušanje učinkovitosti je treba vzeti iz serije ali več serij, izdelanih v skladu s procesom izdelave, opisanim v vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom.
8. Pri diagnostičnih imunoloških zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki se dajejo živalim, mora predlagatelj prikazati način tolmačenja reakcije na zdravilo.

C. LABORATORIJSKI POSKUSI

1. V principu je treba dokazati učinkovitost v dobro kontroliranih laboratorijskih pogojih s stimulacijo, po dajanju imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini ciljnim živalim pod priporočenimi pogoji uporabe. Če je to mogoče, morajo biti pogoji, pod katerimi je izvedena stimulacija, čim bolj podobni naravnim pogojem infekcije, na primer glede na količino stimuliranega organizma ter način dajanja stimulansa.
2. Če je le možno, je treba dokumentirati imunske mehanizme (celično/humoralni, lokalno/sistemiški imunoglobulinski razredi), ki se sprožijo po dajanju imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini ciljnim živalim na priporočen način.

D. PRESKUŠANJA NA TERENU

1. Razen v primeru, ko je to upravičeno, je treba rezultate laboratorijskih preskusov dopolniti s podatki preskušanj na terenu.
2. Če laboratorijski preskusi ne dokazujejo učinkovitosti, je lahko sprejemljiva tudi samo izvedba terenskih preskušanj.

DEL 9

Podrobni podatki ter dokumentacija o preskusih varnosti ter preskušanjih učinkovitosti imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini**A. UVOD**

Kot je to običajno v znanosti, mora dokumentacija o študijah varnosti ter študijah učinkovitosti vključevati uvod, v katerem je opredeljen predmet ter predstavitev preskusov, izvedenih v skladu z deloma 7 in 8, kakor tudi povzetek in sklice-

▼B

vanja na objavljeno literaturo. V primeru, da so preskusi in preskušanja, navedeni v delih 7 in 8 izpuščeni, je to treba navesti in obrazložiti.

B. LABORATORIJSKE ŠTUDIJE

Za vse študije je treba predložiti naslednje:

1. povzetek;
2. ime organa, ki je študije izvajal;
3. podroben protokol preskušanja z opisom uporabljenih metod, opreme, instrumentov in materialov, podatke kot so živalska vrsta, pasma ali rod, kategorija živali, od kod živali izhajajo, identifikacijska številka živali, pogoji, pod katerimi so živali bile vzrejene in krmljene (med drugim je treba navesti ali so bile proste določenih patogenih organizmov in/ali protiteles, vrsto ter količino krmnih dodatkov, ki jih je vsebovala krma), odmerek, način dajanja zdravila, shema dajanja zdravila ter datumi dajanja zdravila ter opis statističnih metod obdelave podatkov;
4. za kontrolne živali, ali da so prejele placebo ali niso bile zdravljene;
5. vsa splošna in posamezna opažanja ter pridobljene rezultate (s povprečji ter standardnimi odstopanji), bodisi ugodna ali neugodna. Podatke je treba dovolj podrobno opisati, da bi bila možna kritična ocena neodvisno od interpretacije, avtorja. Neobdelane podatke je treba predstaviti v obliki tabele. Rezultate lahko spremljajo razlage in ilustracije v obliki kopij zapisov, fotomikrografov itd.;
6. značilnosti, pogostost ter trajanje opaženih stranskih učinkov;
7. število živali, ki so bile predčasno izločene iz raziskav ter razloge za izločitve;
8. statistične analize rezultatov, če to zahteva program preskušanja ter razhajanja v podatkih;
9. pojav in potek morebitne bolezni, ki se je med tem pojavila;
10. vse podatke o zdravljenih (razen tistih, ki se jih preskuša), ki jih je bilo treba dati med potekom preskušanja;
11. objektivno razpravo o dobljenih rezultatih, ki bo privedla do sklepa o varnosti in učinkovitosti zdravila.

C. TERENSKÉ ŠTUDIJE

Podrobne podatke o terenskih študijah je treba podrobno predstaviti, da bi bila možna objektivna ocena. Podatki morajo zajemati:

1. povzetek;
2. ime, naslov, funkcijo in usposobljenost pooblaščenega preiskovalca;
3. kraj in datum dajanja zdravila, ime in naslov lastnika živali;
4. podrobnosti o protokolu preskušanja z opisom uporabljenih metod, opreme in materialov, podrobnosti 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 bile zdravljene;
6. identifikacijo o zdravljenih in kontrolnih živalih (skupinsko ali individualno, kot pač ustreza), kot so živalska vrsta, pasma in rod, starost, teža, spol, fiziološko stanje;
7. kratek opis metode reje in krmljenja, z navedbo lastnosti in količin dodatkov v krmi, ki jih krma vsebuje;
8. vse podrobne podatke o opažanjih, delovanju ter rezultatih (z navedbo povprečij in standardnih odstopanj); navesti je treba posamezne podatke, kadar so bili preskusi in meritve opravljene na posameznih živalih;
9. vsa opažanja in rezultate študij, bodisi ugodna ali neugodna, z izčrpnim poročilom o opažanjih ter rezultatih objektivnih preskusov o aktivnosti, potrebnih za ovrednotenje zdravila; uporabljene tehnike je treba specificirati ter pojasniti pomen razhajanj pri rezultatih;
10. učinek na proizvodnost živali (npr. valjenje jajc, proizvodnja mleka, reprodukcijske funkcije);

▼B

11. število živali, ki so bile predčasno izločene iz preskušana ter razloge za izločitve;
12. lastnosti, pogostost ter trajanje opaženih škodljivih učinkov;
13. pojav in potek morebitne bolezni, ki se je medtem pojavila;
14. vse podatke o zdravlilih (razen tistih, ki se jih preskuša), ki so bila dana živali pred ali hkrati s preskušanim zdravilom ali med dobo opazovanja; podatke o medsebojnem delovanju;
15. objektivno razpravo o dobljenih rezultatih, ki bo privedla do sklepa o varnosti in učinkovitosti zdravila.

D. SPLOŠNI ZAKLJUČKI

Treba je podati splošne zaključke o vseh rezultatih preskusov in preskušanj, izvedenih v skladu z dela 7 in 8. Zaključki morajo vsebovati objektivno razpravo o dobljenih rezultatih, na osnovi katere je možen sklep o varnosti in učinkovitosti imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

E. BIBLIOGRAFSKA SKLICEVANJA

Bibliografska sklicevanja, navedena v povzetku, opredeljenem v delu, A je treba podrobno navesti.



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), alinej 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		Člen42b, pododstavek 1			
Člen 1 točka 17		Člen 50a(1), pododstavek 2			
Člen 1 točka 18		Člen16(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 Člen2(3)	Člen 1(1)			
Člen 3 točka 5		Člen 2(2), alinea 3			



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			

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)			

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			

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			

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			

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		

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	—	—	—	—	—