



Leidimas
lietuvių kalba

Teisės aktai

64 metai

2021 m. gegužės 21 d.

Turinys

II Ne teisėkūros procedūra priimami aktai

REGLAMENTAI

- ★ 2021 m. gegužės 20 d. Tarybos įgyvendinimo reglamentas (ES) 2021/804, kuriuo įgyvendinama Reglamento (ES) Nr. 747/2014 dėl ribojamųjų priemonių atsižvelgiant į padėtį Sudane 15 straipsnio 3 dalis 1
- ★ 2021 m. kovo 8 d. Komisijos deleguotasis reglamentas (ES) 2021/805, kuriuo iš dalies keičiamas Europos Parlamento ir Tarybos reglamento (ES) 2019/6 II priedas ⁽¹⁾ 3
- ★ 2021 m. kovo 10 d. Komisijos deleguotasis reglamentas (ES) 2021/806, kuriuo iš dalies keičiamas Europos Parlamento ir Tarybos reglamentas (ES) Nr. 528/2012, kad į jo I priedą kaip veiklioji medžiaga būtų įtrauktas anglies dioksidas, gautas deginant propaną, butaną arba jų mišinį ⁽¹⁾ 78
- ★ 2021 m. kovo 10 d. Komisijos deleguotasis reglamentas (ES) 2021/807, kuriuo iš dalies keičiamas Europos Parlamento ir Tarybos reglamentas (ES) Nr. 528/2012, kad į jo I priedą kaip veiklioji medžiaga būtų įtrauktas kalio sorbatas ⁽¹⁾ 81
- ★ 2021 m. kovo 22 d. Komisijos įgyvendinimo reglamentas (ES) 2021/808 dėl maistiniams gyvūnams skiriamų farmakologiškai aktyvių medžiagų liekanų analizės metodų veiksmingumo bei rezultatų aiškinimo ir dėl mėginių ėmimo metodų, kuriuo panaikinami sprendimai 2002/657/EB ir 98/179/EB ⁽¹⁾ 84
- ★ 2021 m. gegužės 20 d. Komisijos įgyvendinimo reglamentas (ES) 2021/809, kuriuo, remiantis Europos Parlamento ir Tarybos reglamentu (EB) Nr. 1107/2009 dėl augalų apsaugos produktų pateikimo į rinką, fermentuotas *Symphytum officinale* L. (taukių) lapų ekstraktas nepatvirtinamas kaip pagrindinė medžiaga ⁽¹⁾ 110
- ★ 2021 m. gegužės 20 d. Komisijos įgyvendinimo reglamentas (ES) 2021/810, kuriuo iš dalies keičiamas Įgyvendinimo reglamento (ES) 2021/2021/808 pereinamojo laikotarpio nuostatos, taikomos tam tikroms Sprendimo 2002/657/EB II priede išvardytoms medžiagoms ⁽¹⁾ 112

⁽¹⁾ Tekstas svarbus EEE.

★ 2021 m. gegužės 20 d. Komisijos įgyvendinimo reglamentas (ES) 2021/811, kuriuo iš dalies keičiamas Įgyvendinimo reglamento (ES) 2021/605, kuriuo nustatomos specialios afrikinio kiaulių maro kontrolės priemonės, I priedas ⁽¹⁾	114
---	-----

SPRENDIMAI

★ 2021 m. gegužės 10 d. Tarybos sprendimas (ES) 2021/812 dėl pozicijos, kurios Europos Sąjungos vardu turi būti laikomasi Europos Sąjungos ir Europos atominės energijos bendrijos bei jų valstybių narių ir Gruzijos asociacijos susitarimu įsteigtame Asociacijos komitete prekybos klausimais ir Asociacijos taryboje, dėl palankios nuomonės dėl Gruzijos Vyriausybės patvirtinto išsamaus su viešaisiais pirkimais susijusių teisės aktų įgyvendinimo veiksmų plano ir dėl pripažinimo, kad to asociacijos susitarimo XVI-B priedo 1 etapas baigtas	147
★ 2021 m. gegužės 20 d. Tarybos sprendimas (BUSP) 2021/813, kuriuo iš dalies keičiamas Sprendimas 2014/486/BUSP dėl Europos Sąjungos patariamąsios misijos civilinės saugumo sektoriaus reformos srityje Ukrainoje (EUAM Ukraine)	149
★ 2021 m. gegužės 20 d. Tarybos sprendimas (BUSP) 2021/814, kuriuo iš dalies keičiamas Sprendimas (BUSP) 2017/915 dėl Sąjungos informavimo veiklos remiant Sutarties dėl prekybos ginklais įgyvendinimą	151
★ 2021 m. gegužės 20 d. Tarybos įgyvendinimo sprendimas (BUSP) 2021/815, kuriuo įgyvendinamas Sprendimas 2014/450/BUSP dėl ribojamųjų priemonių atsižvelgiant į padėtį Sudane	152

⁽¹⁾ Tekstas svarbus EEE.

II

(Ne teisėkūros procedūra priimami aktai)

REGLAMENTAI

TARYBOS ĮGYVENDINIMO REGLAMENTAS (ES) 2021/804

2021 m. gegužės 20 d.

kuriuo įgyvendinama Reglamento (ES) Nr. 747/2014 dėl ribojamųjų priemonių atsižvelgiant į padėtį
Sudane 15 straipsnio 3 dalis

EUROPOS SĄJUNGOS TARYBA,

atsižvelgdama į Sutartį dėl Europos Sąjungos veikimo,

atsižvelgdama į 2014 m. liepos 10 d. Tarybos reglamentą (ES) Nr. 747/2014 dėl ribojamųjų priemonių atsižvelgiant į padėtį
Sudane, kuriuo panaikinami reglamentai (EB) Nr. 131/2004 ir (EB) Nr. 1184/2005, ⁽¹⁾ ypač į jo 15 straipsnio 3 dalį,

atsižvelgdama į Sąjungos vyriausiojo įgaliojimo užsienio reikalams ir saugumo politikai pasiūlymą,

kadangi:

- (1) 2014 m. liepos 10 d. Taryba priėmė Reglamentą (ES) Nr. 747/2014;
- (2) 2021 m. kovo 5 d. Jungtinių Tautų Saugumo Tarybos (toliau – JT ST) komitetas, įsteigtas pagal JT ST rezoliuciją 1591 (2005), patvirtino vieno asmens išbraukimą iš asmenų ir subjektų, kuriems taikomos ribojamosios priemonės, sąrašo;
- (3) todėl Reglamento (ES) Nr. 747/2014 I priedas turėtų būti atitinkamai iš dalies pakeistas,

PRIĖMĖ ŠĮ REGLAMENTĄ:

1 straipsnis

Reglamento (ES) Nr. 747/2014 I priedas iš dalies keičiamas, kaip išdėstyta šio reglamento priede.

2 straipsnis

Šis reglamentas įsigalioja jo paskelbimo *Europos Sąjungos oficialiajame leidinyje* dieną.

Šis reglamentas privalomas visas ir tiesiogiai taikomas visose valstybėse narėse.

Priimta Briuselyje 2021 m. gegužės 20 d.

Tarybos vardu
Pirmininkas
A. SANTOS SILVA

⁽¹⁾ OL L 203, 2014 7 11, p. 1.

PRIEDAS

Reglamento (ES) Nr. 747/2014 I priede pateiktame sąrašė išbraukiamas įrašas, susijęs su šiuo asmeniu:

3. **SHAREIF, Adam.**

KOMISIJOS DELEGUOTASIS REGLAMENTAS (ES) 2021/805**2021 m. kovo 8 d.****kuriuo iš dalies keičiamas Europos Parlamento ir Tarybos reglamento (ES) 2019/6 II priedas****(Tekstas svarbus EEE)**

EUROPOS KOMISIJA,

atsižvelgdama į Sutartį dėl Europos Sąjungos veikimo,

atsižvelgdama į 2018 m. gruodžio 11 d. Europos Parlamento ir Tarybos reglamentą (ES) 2019/6 dėl veterinarinių vaistų, kuriuo panaikinama Direktyva 2001/82/EB ⁽¹⁾, ypač į jo 146 straipsnio 2 dalį,

kadangi:

- (1) tikslinga iš esmės atnaujinti Reglamento (ES) 2019/6 II priede išdėstytus reikalavimus, kuriais buvo pakartoti Europos Parlamento ir Tarybos direktyvos 2001/82/EB ⁽²⁾ I priede nustatyti dokumentų rinkinio reikalavimai, nes tuo reglamentu tų dokumentų rinkinio reikalavimai tos direktyvos panaikinimo metu nebuvo atnaujinti. Direktyvos 2001/82/EB I priede išdėstyti dokumentų rinkinio reikalavimai paskutinį kartą buvo atnaujinti 2009 m. Todėl II priedas turėtų būti iš dalies pakeistas, kad juo būtų atsižvelgta į mokslo pažangą ir pokyčius nuo 2009 m., įskaitant Tarptautinio bendradarbiavimo dėl veterinarinių vaistų registracijai taikomų techninių reikalavimų suderinimo organizacijos (VICH), Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) tarptautines gaires ir Ekonominio bendradarbiavimo ir plėtros organizacijos (EBPO) standartus;
- (2) taip pat tikslinga nustatyti biologinių veterinarinių vaistų ir naujos terapijos veterinarinių vaistų reikalavimus, kurie Reglamentu (ES) 2019/6 buvo nustatyti kaip naujos veterinarinių vaistų kategorijos. Tiems vaistams turėtų būti nustatyti konkretūs techniniai reikalavimai, kurie pateikiami teikiant paraišką dėl rinkodaros leidimo;
- (3) pripažįstant, kad atsparumas antimikrobiniais vaistams yra vis didėjanti sveikatos problema Sąjungoje ir visame pasaulyje, Reglamentu (ES) 2019/6 nustatytos konkrečios teisinės nuostatos, kuriomis siekiama sumažinti atsparumo antimikrobiniais vaistams vystymosi riziką. Todėl tikslinga nustatyti konkrečius antimikrobinų veterinarinių vaistų techninius reikalavimus;
- (4) šis reglamentas pagal Reglamento (ES) 2019/6 153 straipsnio 3 dalį turėtų būti taikomas nuo 2022 m. sausio 28 d.;
- (5) todėl Reglamentas (ES) 2019/6 turėtų būti atitinkamai iš dalies pakeistas,

PRIĖMĖ ŠĮ REGLAMENTĄ:

1 straipsnis

Reglamento (ES) 2019/6 II priedas pakeičiamas šio reglamento priedo tekstu.

*2 straipsnis*Šis reglamentas įsigalioja dvidešimtą dieną po jo paskelbimo *Europos Sąjungos oficialiajame leidinyje*.

Jis taikomas nuo 2022 m. sausio 28 d.

⁽¹⁾ OL L 4, 2019 1 7, p. 43.⁽²⁾ 2001 m. lapkričio 6 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyva 2001/82/EB dėl Bendrijos kodekso, reglamentuojančio veterinarinius vaistus (OL L 311, 2001 11 28, p. 1).

Šis reglamentas privalomas visas ir tiesiogiai taikomas visose valstybėse narėse.

Priimta Briuselyje 2021 m. kovo 8 d.

Komisijos vardu
Pirmininkė
Ursula VON DER LEYEN

PRIEDAS

„II PRIEDAS

8 STRAIPSNIŲ 1 DALIES B PUNKTE NURODYTI REIKALAVIMAI

Turinys

I SKIRSNIS. BENDRIEJI PRINCIPAI IR REIKALAVIMAI	11
I.1. Bendrieji principai	11
I.2. Dokumentų rinkinio sudėties reikalavimai	11
I.2.1. 1 dalis. Dokumentų rinkinio santrauka	11
I.2.2. 2 dalis. Kokybės dokumentai (fizikiniai ir cheminiai, biologiniai ar mikrobiologiniai duomenys)	12
I.2.3. 3 dalis. Saugos dokumentai (saugumo ir liekanų tyrimai)	13
I.2.4. 4 dalis. Veiksmingumo dokumentai (ikiklinikiniai ir klinikiniai tyrimai)	13
I.2.5. Išsamūs įvairių tipų veterinarinių vaistų arba rinkodaros leidimų dokumentų reikalavimai	14
II SKIRSNIS. VETERINARINIŲ VAISTŲ, IŠSKYRUS BIOLOGINIUS, REIKALAVIMAI	11
II.1. 1 dalis. Dokumentų rinkinio santrauka	14
II.2. 2 dalis. Kokybės dokumentai (fizikiniai ir cheminiai, biologiniai ar mikrobiologiniai duomenys)	14
II.2A. Produkto aprašymas	14
II.2A1. Kokybinė ir kiekybinė sudėtis	14
II.2A2. Vaisto kūrimas	16
II.2B. Gamybos metodo aprašymas	16
II.2C. Pradinių medžiagų gamyba ir kontrolė	16
II.2C1. Veikloji (-iosios) medžiaga (-os)	17
II.2C1.1. Farmakopėse aprašytos veikliosios medžiagos	18
II.2C1.2. Farmakopėje neaprašytos veikliosios medžiagos	18
II.2C1.3. Fizikinės ir cheminės savybės, galinčios padaryti įtaką biologiniam įsisavinamumui	18
II.2C2. Pagalbinės medžiagos	19
II.2C3. Pakavimas (pakuotės ir uždarymo sistemos)	16
II.2C3.1. Veikloji medžiaga	16
II.2C3.2. Gatavas vaistas	17
II.2C4. Biologinės kilmės medžiagos	20
II.2D. Gamybos proceso metu atliekami izoliuotų tarpinių medžiagų kontroliniai tyrimai	20
II.2E. Kontroliniai gatavo vaisto tyrimai	20
II.2E1. Bendrosios gatavo vaisto charakteristikos	21
II.2E2. Veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) identifikavimas ir analizė	21
II.2E3. Pagalbinių medžiagų identifikavimas ir analizė	21
II.2E4. Mikrobiologiniai patikrinimai	21
II.2E5. Partijų vienodumas	21
II.2E6. Kita kontrolės veikla	22

II.2F. Stabilumo tyrimas	22
II.2F1. Veiklioji (-iosios) medžiaga (-os)	22
II.2F2. Gatavas vaistas	22
II.2G. Kita informacija	23
II.3. 3 dalis. Saugos dokumentai (saugumo ir liekanų tyrimai)	23
II.3A. Saugumo tyrimai	23
II.3A1. Tikslus vaisto ir jo veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) identifikavimas	24
II.3A2. Farmakologija	24
II.3A2.1. Farmakodinamika	24
II.3A2.2. Farmakokinetika	25
II.3A3. Toksikologija	25
II.3A4. Kiti reikalavimai	24
II.3A.4.1. Specialūs tyrimai	24
II.3A.4.2. Poveikio žmonėms stebėjimai	24
II.3A.4.3. Atsparumo vystymasis ir susijusi rizika žmonėms	25
II.3A5. Naudotojo saugumas	27
II.3A6. Rizikos aplinkai vertinimas	27
II.3B. Liekanų tyrimai	28
II.3B1. Vaisto identifikavimas	28
II.3B2. Liekanų pašalinimas (metabolizmas ir liekanų kinetika)	28
II.3B3. Liekanų tyrimo analitinis metodas	29
II.4. 4 dalis. Veiksmingumo dokumentai (ikiklinikiniai ir klinikiniai tyrimai)	29
II.4A. Ikiklinikiniai tyrimai	29
II.4A1. Farmakologija	29
II.4A.1.1. Farmakodinamika	29
II.4A.1.2. Farmakokinetika	29
II.4A2. Atsparumo vystymasis ir susijusi rizika gyvūnams	30
II.4A3. Dozės nustatymas ir patvirtinimas	30
II.4A4. Tikslinių rūšių gyvūnų vaisto toleravimas	30
II.4B. Klinikiniai tyrimai	31
II.4B1. Bendrieji principai	31
II.4B2. Dokumentai	31
II.4AB2.1. Ikiklinikinių tyrimų rezultatai	31
II.4AB2.2. Klinikinių tyrimų rezultatai	32

III SKIRSNIS. BIOLOGINIŲ VETERINARINIŲ VAISTŲ REIKALAVIMAI	31
IIIa SKIRSNIS. BIOLOGINIŲ VETERINARINIŲ VAISTŲ, IŠSKYRUS IMUNOLOGINIUS VETERINARINIUS VAISTUS, REIKALAVIMAI	31
IIIa.1. 1 dalis. Dokumentų rinkinio santrauka	33
IIIa.2. 2 dalis. Kokybės dokumentai (fizikiniai ir cheminiai, biologiniai ar mikrobiologiniai duomenys)	33
IIIa.2A. Produkto aprašymas	33
IIIa.2A1. Kokybinė ir kiekybinė sudėtis	33
IIIa.2A2. Vaisto kūrimas	34
IIIa.2A3. Charakterizavimas	34
IIIa.2A3.1. Struktūros ir kitų charakteristikų išaiškinimas	34
IIIa.2A3.2. Priemaišos	35
IIIa.2B. Gamybos metodo aprašymas	35
IIIa.2C. Pradinių medžiagų gamyba ir kontrolė	35
IIIa.2C1. Į farmakopėjas įrašytos pradinės medžiagos	36
IIIa.2C2. Į farmakopėją neįrašytos pradinės medžiagos	36
IIIa.2C2.1. Biologinės kilmės pradinės medžiagos	36
IIIa.2C2.2. Nebiologinės kilmės pradinės medžiagos	37
IIIa.2D. Gamybos procese atliekami kontroliniai tyrimai	37
IIIa.2E. Kontroliniai gatavo vaisto tyrimai	38
IIIa.2E1. Gatavo vaisto specifikacija	38
IIIa.2E2. Metodų aprašymai ir išleidžiamos partijos tyrimų patvirtinimas	38
IIIa.2E3. Pamatiniai etalonai arba medžiagos	39
IIIa.2F. Partijų vienodumas	39
IIIa.2F1. Veiklioji medžiaga	39
IIIa.2F2. Gatavas vaistas	39
IIIa.2G. Stabilumo tyrimai	39
IIIa.2H. Kita informacija	40
IIIa.3. 3 dalis. Saugos dokumentai (saugumo ir liekanų tyrimai)	40
IIIa.3A. Saugumo tyrimai	41
IIIa.3A1. Tikslus vaisto ir jo veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) identifikavimas:	41
IIIa.3A2. Farmakologija	41
IIIa.3A2.1. Farmakodinamika	42
IIIa.3A2.2. Farmakokinetika	42
IIIa.3A3. Toksikologija	42
IIIa.3A3.1. Vienos dozės toksiškumas	42
IIIa.3A3.2. Kartotinių dozių toksiškumas	42

IIIa.3A3.3. Tikslinių rūšių gyvūnų vaisto toleravimas	43
IIIa.3A3.4. Reprodukcinis toksiškumas, įskaitant toksinį poveikį vystymuisi	43
IIIa.3A3.5. Genotoksiškumas	43
IIIa.3A3.6. Kancerogeniškumas	43
IIIa.3A3.7. Išimtys	43
IIIa.3A4. Kiti reikalavimai	44
IIIa.3A4.1. Specialūs tyrimai	44
IIIa.3A4.2. Poveikio žmonėms stebėjimai	44
IIIa.3A4.3. Atsparumo vystymasis ir susijusi rizika žmonėms	44
IIIa.3A5. Naudotojo saugumas	45
IIIa.3A6. Rizikos aplinkai vertinimas	45
IIIa.3A6.1. Veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje nėra arba kurie nesudaryti iš genetiškai modifikuotų organizmų, rizikos aplinkai vertinimas	45
IIIa.3A6.2. Veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra arba kurie sudaryti iš genetiškai modifikuotų organizmų, rizikos aplinkai vertinimas	45
IIIa.3B. Liekanų tyrimai	46
IIIa.3B1. Vaisto identifikavimas	46
IIIa.3B2. Liekanų pašalinimas	46
IIIa.3B3. Liekanų tyrimo analitinis metodas	46
IIIa.4. 4 dalis. Veiksmingumo dokumentai (ikiklinikiniai ir klinikiniai tyrimai)	47
IIIa.4A. Ikiklinikiniai tyrimai	47
IIIa.4A1. Farmakologija	47
IIIa.4A1.1. Farmakodinamika	47
IIIa.4A1.2. Farmakokinetika	47
IIIa.4A2. Atsparumo vystymasis ir susijusi rizika gyvūnams	48
IIIa.4A3. Dozės nustatymas ir patvirtinimas	48
IIIa.4A4. Tikslinių rūšių gyvūnų vaisto toleravimas	48
IIIa.4B. Klinikiniai tyrimai	48
IIIa.4B1. Bendrieji principai	48
IIIa.4B2. Dokumentai	49
IIIa.4B2.1. Ikiklinikinių tyrimų rezultatai	49
IIIa.4B2.2. Klinikinių tyrimų rezultatai	49

IIIb SKIRSNIS IMUNOLOGINIŲ VETERINARINIŲ VAISTŲ REIKALAVIMAI	50
IIIb.1. 1 dalis. Dokumentų rinkinio santrauka	50
IIIb.2. 2 dalis. Kokybės dokumentai (fizikiniai ir cheminiai, biologiniai bei mikrobiologiniai duomenys)	50
IIIb.2.A. Produkto aprašymas	50
IIIb.2A1. Kokybinė ir kiekybinė sudėtis	50
IIIb.2A2. Vaisto kūrimas	51
IIIb.2B. Gamybos metodo aprašymas	52
IIIb.2C. Pradinių medžiagų gamyba ir kontrolė	52
IIIb.2C1. Į farmakopėjas įrašytos pradinės medžiagos	53
IIIb.2C2. Į farmakopėją neįrašytos pradinės medžiagos	53
IIIb.2C2.1. Biologinės kilmės pradinės medžiagos	53
IIIb.2C2.2. Nebiologinės kilmės pradinės medžiagos	54
IIIb.2D. Gamybos procese atliekami kontroliniai tyrimai	54
IIIb.2E. Kontroliniai gatavo vaisto tyrimai	55
IIIb.2F. Partijų vienodumas	56
IIIb.2G. Stabilumo tyrimai	56
IIIb.2H. Kita informacija	57
IIIb.3. 3 dalis. Saugos dokumentai (saugumo ir liekanų tyrimai)	57
IIIb.3A. Bendrieji reikalavimai	57
IIIb.3B. Ikiklinikiniai tyrimai	58
IIIb.3C. Klinikiniai tyrimai	60
IIIb.3D. Rizikos aplinkai vertinimas	60
IIIb.3E. Reikalaujamas veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra arba kurie sudaryti iš genetiškai modifikuotų organizmų, vertinimas	61
IIIb.3F. Liekanų tyrimai, įtraukiami į ikiklinikinius tyrimus	62
IIIb.4. 4 dalis. Veiksmingumo dokumentai (ikiklinikiniai ir klinikiniai tyrimai)	61
IIIb.4A. Bendrieji reikalavimai	61
IIIb.4B. Ikiklinikiniai tyrimai	62
IIIb.4C. Klinikiniai tyrimai	63
IV SKIRSNIS. SPECIALIŲ PARAIŠKŲ GAUTI RINKODAROS LEIDIMĄ REIKALAVIMAI	66
IV.1. Generinių veterinarinių vaistų paraiškos	64
IV.2. Mišriųjų veterinarinių vaistų paraiškos	65
IV.3. Sudėtinių veterinarinių vaistų paraiškos	66
IV.4. Informuoto asmens sutikimu grindžiamos paraiškos	66
IV.5. Bibliografiniais duomenimis grindžiamos paraiškos	66
IV.6. Paraiškos, susijusios su ribota rinka	68
IV.7. Išimtinėmis aplinkybėmis teikiamos paraiškos	68

V SKIRSNIS. PARAIŠKŲ GAUTI TAM TIKRŲ VETERINARINIŲ VAISTŲ RINKODAROS LEIDIMUS REIKALAVIMAI	70
V.1. Naujos terapijos veterinariniai vaistai	68
V.1.1. Bendrieji reikalavimai	68
V.1.2. Kokybės reikalavimai	69
V.1.3. Saugos reikalavimai	70
V.1.4. Veiksmingumo reikalavimai	70
V.1.5. Specialūs tam tikrų tipų naujos terapijos vaistų duomenų reikalavimai	70
V.1.5.1. Principai	70
V.1.5.2. Genų terapijos veterinariniai vaistai	70
V.1.5.3. Regeneracinė medicina, audinių inžinerija ir ląstelių terapijos veterinariniai vaistai	71
V.1.5.4. Veterinarinis vaistas, specialiai sukurtas fagoterapijai	72
V.1.5.5. Veterinarinis vaistas, pagamintas panaudojant nanotechnologijas	72
V.1.5.6. Antiprasminių RNR terapijos ir RNR interferencijos terapijos vaistai	73
V.2. Vakcinų antigenų pagrindinė byla	74
V.3. Kaičiosios vakcinų dokumentų rinkinys	75
V.4. Vakcinų platformos technologija	75
V.5. Leidžiami homeopatiniai veterinariniai vaistai	76

I SKIRSNIS

BENDRIEJI PRINCIPAI IR REIKALAVIMAI**I.1. Bendrieji principai**

- I.1.1. Dokumentai, pridedami prie paraiškos gauti rinkodaros leidimą pagal 8 ir 18–25 straipsnius, pateikiami laikantis šiame priede nustatytų reikalavimų ir juose atsižvelgiama į Komisijos paskelbtus rekomendacinius dokumentus ir Agentūros paskelbtus elektroninio formato reikalavimus.
- I.1.2. Rinkdami paraiškos gauti rinkodaros leidimą dokumentus pareiškėjai taip pat atsižvelgia į naujausias veterinarijos mokslo žinias ir Agentūros paskelbtas veterinarinių vaistų kokybės, saugumo ir veiksmingumo mokslines rekomendacijas.
- I.1.3. Atitinkamoms veterinarinių vaistų dokumentų rinkinio dalims taikomi visi susiję Europos farmakopėjos straipsniai, įskaitant bendruosius straipsnius ir bendruosius skyrius.
- I.1.4. Veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) ir gatavo vaisto gamybos procesai turi atitikti geros gamybos praktikos (GMP) reikalavimus.
- I.1.5. Visa informacija, svarbi vertinant konkretų veterinarinį vaistą, įtraukiama į paraišką, nepaisant to, ar ji tam vaistui palanki, ar ne. Ypač svarbu, kad būtų pateikti su veterinariniu vaistu susiję esminiai duomenys apie nevisiškai atliktus arba nutrauktus testus ar tyrimus.
- I.1.6. Farmakologiniai, toksikologiniai, liekanų ir ikiklinikiniai tyrimai atliekami laikantis Europos Parlamento ir Tarybos direktyvose 2004/10/EB ⁽¹⁾ ir 2004/9/EB ⁽²⁾ nustatytų geros laboratorinės praktikos (GLP) nuostatų.
- I.1.7. Visi eksperimentai su gyvūnais atliekami laikantis Direktyvoje 2010/63/ES nustatytų principų, neatsižvelgiant į eksperimentų atlikimo vietą.
- I.1.8. Dokumentų rinkinyje kaip atskiras dokumentas pateikiamas rizikos aplinkai dėl veterinarinių vaistų, kurie sudaryti arba kurių sudėtyje yra genetiškai modifikuotų organizmų (GMO), kaip nurodyta Direktyvos 2001/18/EB 2 straipsnyje, vertinimas. Informacija pateikiama pagal Direktyvos 2001/18/EB nuostatas, atsižvelgiant į Komisijos paskelbtas rekomendacijas.
- I.1.9. Paraiškos gauti rinkodaros leidimą dokumentų rinkinio 1 dalyje pareiškėjas patvirtina, kad visiems pateiktiems duomenims, susijusiems su veterinarinio vaisto kokybe, saugumu ir veiksmingumu, įskaitant viešai prieinamus duomenis, netaikoma techninių dokumentų apsauga.

I.2. Dokumentų rinkinio sudėties reikalavimai

Visus paraiškos gauti veterinarinio vaisto rinkodaros leidimą dokumentų rinkinius sudaro šios dalys:

I.2.1. 1 dalis. Dokumentų rinkinio santrauka

1 dalyje pateikiama tokia I priede nurodyta administracinė informacija:

- a) 1A dalis: 1–4 ir 6.1–6.4 punktai;
- b) 1B dalis: 5 punktas;
- c) 1C dalis: 6.5 punktas.

⁽¹⁾ 2004 m. vasario 11 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyva 2004/10/EB dėl įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su geros laboratorinės praktikos principų taikymu ir jų taikymo cheminių medžiagų tyrimams patikra, suderinimo (OL L 50, 2004 2 20, p. 44).

⁽²⁾ 2004 m. vasario 11 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyva 2004/9/EB dėl geros laboratorinės praktikos (GLP) tikrinimo ir patikros (OL L 50, 2004 2 20, p. 28).

Dėl 1B dalies 5.1 punkto, susijusio su 35 straipsnio 1 dalies 1 punktu, pažymėtina, kad į paraišką, kurioje siūloma veterinarinį vaistą klasifikuoti kaip tokį, „kuriam nereikalaujamas veterinarinis receptas“, įtraukiama kritinė vaisto charakteristikų peržiūra, siekiant pagrįsti tokios klasifikacijos tinkamumą, atsižvelgiant į tikslinių ir netikslinių gyvūnų saugą, visuomenės sveikatą, taip pat aplinkos saugą, kaip nurodyta 34 straipsnio 3 dalies a–g punktuose pateiktuose kriterijuose.

Kiekviena kritinė ekspertų ataskaita parengiama, atsižvelgiant į mokslo ir technikos žinias pateikiant paraišką. Joje pateikiamas įvairių testų ir tyrimų, kurie aprašyti rinkodaros leidimo dokumentų rinkinyje, vertinimas ir nagrinėjami visi svarbūs veterinarinio vaisto kokybės, saugumo ir veiksmingumo vertinimo klausimai. Joje pateikiami išsamūs pateiktų testų ir tyrimų rezultatai ir tikslios bibliografinės nuorodos. Pateikiamos cituotos literatūros kopijos.

Kritinių ekspertų ataskaitų autorius jas pasirašo ir nurodo jų datą, taip pat prideda informaciją apie autoriaus išsilavinimą, tobulinimąsi ir profesinę patirtį. Turi būti paskelbtos profesinės autoriaus ir pareiškėjo sąsajos.

Kritinėse ekspertų ataskaitose bei priedėliuose pateikiamos tikslios ir aiškos nuorodos į techniniuose dokumentuose esančią informaciją.

Jeigu 2 dalis pateikiama naudojant Bendrojo techninio dokumento (BTD) formą, kritinėje ekspertų ataskaitoje apie kokybę naudojama bendra kokybės santrauka (angl. QOS).

3 ir 4 dalyse į kritinę ekspertų ataskaitą taip pat įtraukiama visų pateiktų techninių dokumentų ir atitinkamų duomenų lentelė.

1.2.2. 2 dalis. Kokybės dokumentai (fizikiniai ir cheminiai, biologiniai ar mikrobiologiniai duomenys)

- 1) Pateikiami farmacinės kokybės (fizikiniai ir cheminiai, biologiniai ar mikrobiologiniai) duomenys – informacija apie veikliąją (-ąsias) medžiagą (-as) ir gatavą vaistą: gamybos procesas, apibūdinimas ir ypatybės, kokybės kontrolės procedūros ir reikalavimai, stabilumas taip pat sudėties aprašymas, vaisto kūrimas ir pateiktis.
- 2) Visi straipsniai, įskaitant Europos farmakopėjos specialiuosius straipsnius, bendruosius straipsnius ir bendruosius skyrius, yra taikomi. Imunologiniams veterinariniams vaistams taikomi visi straipsniai, įskaitant Europos farmakopėjos specialiuosius straipsnius, bendruosius straipsnius ir bendruosius skyrius, nebent būtų pagrįsta elgtis kitaip. Nesant Europos farmakopėjos straipsnio, galima taikyti valstybės narės farmakopėjos straipsnį. Jei medžiaga neapibūdinta nei Europos farmakopėje, nei valstybės narės farmakopėje, galima sutikti, kad būtų pripažįstamas trečiosios šalies farmakopėjos straipsnio reikalavimų laikymasis, jeigu įrodytas jos tinkamumas; tokiais atvejais pareiškėjas pateikia straipsnio kopiją, prireikus kartu su vertimu. Pateikiami duomenys, kuriais įrodoma, kad farmakopėjos straipsnio reikalavimai leidžia pakankamai gerai kontroliuoti medžiagos kokybę.
- 3) Jeigu atliekami kiti tyrimai, nenurodyti farmakopėje, tokių tyrimų naudojimas pagrindžiamas pateikiant įrodymus, kad medžiagos, jei jų tyrimai buvo atlikti pagal farmakopėjos reikalavimus, atitiktų atitinkamo farmakopėjos straipsnio kokybės reikalavimus.
- 4) Atliekant analizės ir kokybės kontrolės tyrimų procedūras, atsižvelgiama į nustatytas gaires ir reikalavimus. Pateikiami tinkamumo patvirtinimo tyrimų rezultatai. Tyrimo procedūra (-os) aprašoma (-os) pakankamai išsamiai, kad ją (-as) būtų galima pakartoti vykdant kontrolinius tyrimus, atliekamus kompetentingos institucijos prašymu, ir kad kompetentinga institucija galėtų ją (-as) tinkamai įvertinti. Kiekvienas savitas prietaisas ir įranga, kurie gali būti naudojami, yra tinkamai apibūdinami ir, jei reikia, pridedama jų schema. Jei būtina, pateikiama laboratorinių reagentų sudėtis, papildyta jų ruošimo metodų aprašymu. Kai atliekamas tyrimas yra įtrauktas į Europos farmakopę arba valstybės narės farmakopę, ši apibūdinimą galima pakeisti išsamia nuoroda į atitinkamą farmakopę.

- 5) Jei įmanoma, naudojama pamatinė cheminė ir biologinė Europos farmakopėjos medžiaga. Jei naudojami kiti pamatiniai preparatai ar etalonai, jie identifikuojami ir išsamiai apibūdinami.
- 6) Veikliosios medžiagos ir (arba) gatavo vaisto farmacinės kokybės (fizikocheminės, biologinės ar mikrobiologinės) duomenys gali būti įtraukti į dokumentų rinkinį Bendrojo techninio dokumento (BTD) forma.
- 7) Biologinių veterinarinių vaistų, įskaitant imunologinius vaistus, atveju į dokumentų rinkinį įtraukiama informacija apie tirpiklius, reikalingus gatavo vaisto preparatui paruošti. Biologinis veterinarinis vaistas laikomas vienu produktu, net jeigu reikia ir kelių tirpiklių, todėl gali būti pagaminti keli gatavo vaisto preparatai, kurie gali būti įvedami į organizmą skirtingais būdais ar formomis. Su biologiniais veterinariniais vaistais pateikiami tirpikliai gali būti pakuojami kartu su veikliosios medžiagos buteliukais arba atskirai.
- 8) Pagal Direktyvą 2010/63/ES ir Europos konvenciją dėl eksperimentiniais ir kitais mokslo tikslais naudojamų stuburinių gyvūnų apsaugos tyrimai atliekami naudojant kuo mažiau gyvūnų ir sukeliant kuo mažiau skausmo, kančios, streso ar ilgalaikio sužalojimo. Jeigu įmanoma, atliekamas alternatyvus *in vitro* tyrimas, jei taip pakeičiamas gyvūnų naudojimas, sumažinamas jų naudojimo mastas arba sumažinamos jų kančios.

I.2.3. **3 dalis. Saugos dokumentai (saugumo ir liekanų tyrimai)**

- 1) Saugumo tyrimų dokumentuose yra šie duomenys:
 - a) pagal šią dalį atliktų tyrimų apibendrinimas, pateikiant išsamias nuorodas į paskelbtą literatūrą, kurioje objektyviai aptarti visi gauti rezultatai. Nurodomas ir aptariamas bet kokių išvardytų testų ar tyrimų neatlikimas ir alternatyvių tipų tyrimų įtraukimas;
 - b) atitikties ikiklinikinių tyrimų gerai laboratorinei praktikai patvirtinimas, jei reikia, kartu aptariant galimą bet kokio ne pagal GLP atlikto tyrimo indėlį į bendrą rizikos vertinimą ir ne GLP būsenos pagrindimą.
- 2) Su dokumentais pateikiama:
 - a) visų dokumentų rinkinyje pateiktų testų ar tyrimų rodyklė;
 - b) bet kokio tipo testų ir tyrimų neatlikimo pagrindimas;
 - c) alternatyvių tipų testų ar tyrimų įtraukimo paaiškinimas;
 - d) galimo bet kokio ne pagal GLP atlikto testo ar tyrimo indėlio į bendrą rizikos vertinimą ir ne GLP būsenos pagrindimo aptarimas.

I.2.4. **4 dalis. Veiksmingumo dokumentai (ikiklinikiniai ir klinikiniai tyrimai)**

- 1) Veiksmingumo dokumentų rinkinyje pateikiami visi veterinarinių vaistų ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų dokumentai, palankūs ir nepalankūs, siekiant atlikti objektyvų bendrą vaisto naudos ir rizikos santykio vertinimą.
- 2) Veiksmingumo tyrimų dokumentuose yra šie duomenys:
 - a) pagal šią dalį atliktų tyrimų apibendrinimas, pateikiant išsamias nuorodas į paskelbtą literatūrą, kurioje objektyviai aptarti visi gauti rezultatai. Nurodomas ir aptariamas bet kokių išvardytų testų ar tyrimų neatlikimas ir alternatyvių tipų tyrimų įtraukimas;
 - b) atitikties ikiklinikinių tyrimų gerai laboratorinei praktikai patvirtinimas, jei reikia, kartu aptariant galimą bet kokio ne pagal GLP atlikto tyrimo indėlį į bendrą rizikos vertinimą ir ne GLP būsenos pagrindimą.
- 3) Su dokumentais pateikiama:
 - a) visų dokumentų rinkinyje pateiktų tyrimų rodyklė;
 - b) bet kokio tipo tyrimų neatlikimo pagrindimas;
 - c) alternatyvių tipų tyrimų įtraukimo paaiškinimas.

- 4) Tyrimų, aprašytų šioje dalyje, tikslas – įrodyti veterinarinio vaisto veiksmingumą. Visi pareiškėjo pateikti duomenys apie imunologinio veterinarinio vaisto savybes, poveikį ir naudojimą turi būti patvirtinti konkrečių tyrimų rezultatais, o pastarieji pateikiami kartu su paraiška gauti rinkodaros leidimą.
- 5) Visi veiksmingumo tyrimai atliekami pagal išsamų, gerai apgalvotą ir raštu dar iki tyrimų pradžios išdėstytą tyrimų protokolą. Sudarant tyrimų protokolą ir atliekant tyrimus, turi būti užtikrinama tiriamųjų gyvūnų gerovė ir jos veterinarinė priežiūra.
- 6) Klinikiniai tyrimai (lauko tyrimai) atliekami laikantis nustatytų geros klinikinės praktikos principų, nebent būtų pagrįsta elgtis kitaip.
- 7) Prieš atliekant bet kokią lauko tyrimą, turi būti gautas dokumentu patvirtintas per tyrimą naudotinų gyvūnų informuoto savininko sutikimas. Ypač svarbu raštu informuoti gyvūnų savininką apie dalyvavimo tyrime pasekmes, jei gali tekti sunaikinti tyrime dalyvavusius gyvūnus ar imti jų produktus.

I.2.5. Išsamūs įvairių tipų veterinarinių vaistų arba rinkodaros leidimų dokumentų reikalavimai

- 1) Išsamūs skirtingų tipų veterinarinių vaistų arba konkrečių tipų rinkodaros leidimų dokumentų rinkinio reikalavimai išdėstyti tolesniuose šio priedo skirsniuose:
 - a) II skirsnyje aprašomi standartizuoti veterinarinių vaistų, išskyrus biologinius veterinarinius vaistus, paraiškų reikalavimai;
 - b) III skirsnyje aprašomi standartizuoti biologinių veterinarinių vaistų paraiškų reikalavimai:
 - i) IIIa skirsnyje aprašomi standartizuoti biologinių veterinarinių vaistų, išskyrus imunologinius veterinarinius vaistus, paraiškų reikalavimai;
 - ii) IIIb skirsnyje aprašomi standartizuoti imunologinių veterinarinių vaistų paraiškų reikalavimai;
 - c) IV skirsnyje aprašomi konkrečių tipų rinkodaros leidimų dokumentų rinkiniams taikomi dokumentų rinkinio reikalavimai;
 - d) V skirsnyje aprašomi tam tikrų tipų veterinarinių vaistų dokumentų rinkinio reikalavimai.

II SKIRSNIS

VETERINARINIŲ VAISTŲ, IŠSKYRUS BIOLOGINIUS, REIKALAVIMAI

Veterinariniams vaistams, išskyrus biologinius, taikomi šie išsamūs reikalavimai, išskyrus nustatytuosius IV skirsnyje.

II.1. 1 dalis. Dokumentų rinkinio santrauka

Žr. I skirsnį.

II.2. 2 dalis. Kokybės dokumentai (fizikiniai ir cheminiai, biologiniai ar mikrobiologiniai duomenys)

II.2A. Produkto aprašymas

II.2A1. Kokybinė ir kiekybinė sudėtis

- 1) Vaisto visų sudedamųjų dalių kokybinė sudėtis – tai pavadinimas arba aprašymas:
 - a) veikliosios (-ių) medžiagos (-ų);

- b) pagalbinių medžiagų, pagalbinių medžiagų sudedamųjų dalių, nepaisant jų kilmės ir naudojamo kiekio, įskaitant dažiklius, konservantus, adjuvantus, stabilizatorius, tirštiklius, emulsiklius, skonį ir kvapą suteikiančias medžiagas;
 - c) kitų išorinio apvalkalo, dengiančio veterinarinius vaistus, pvz., kapsules, želatinos kapsules, priemones atrajojantiems gyvūnams, bei patenkančio į gyvūno organizmą vaistą praryjant ar kitaip įvedant, sudedamųjų dalių;
 - d) visų svarbių duomenų, apibūdinančių pirmines pakuotes ir, jei reikia, išorines pakuotes, bei prireikus jų uždarymo būdą, kartu su išsamiu aprašymu tų prietaisų, kurie padės tą veterinarinį vaistą naudoti ar įvesti ir kurie bus tiekiami kartu su vaistais.
- 2) Įprastinė terminija, vartojama veterinarinių vaistų sudedamosioms dalims aprašyti, nepaisant kitų 8 straipsnio nuostatų taikymo – tai:
- a) medžiagos, kurios aprašytos Europos farmakopėjoje arba, jei taip nėra, vienos iš valstybių narių nacionalinėje farmakopėjoje, apibūdinamos pagal pagrindinį pavadinimą atitinkamame straipsnyje su nuoroda į atitinkamą farmakopėją;
 - b) kai aprašomos kitos medžiagos – tarptautinis nepatentinis pavadinimas, rekomenduotas Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO); prie šio pavadinimo gali būti pridėtas kitas nepatentinis pavadinimas arba, tokių nesant, tikslus mokslinis pavadinimas;
 - c) sudedamosioms dalims, neturinčioms tarptautinio nepatentinio pavadinimo arba tikslaus mokslinio pavadinimo, apibūdinti naudojamas jų gamybos būdo ir medžiagų, iš kurių jos pagamintos, aprašymas pridedant, jei reikia, bet kokią papildomą informaciją;
 - d) kai aprašomi dažikliai – „E“ kodas, priskirtas pagal Europos Parlamento ir Tarybos direktyvą 2009/35/EB.
- 3) Pateikiant visų veterinarinio vaisto veikliųjų medžiagų ir pagalbinių medžiagų kiekybinę sudėtį, priklausomai nuo farmacinės formos, būtina nurodyti kiekvienos veikliosios medžiagos ir pagalbinės medžiagos masę arba biologinio aktyvumo vienetų skaičių dozuotėje arba masės ar tūrio vienete.
- 4) Biologinio aktyvumo vienetų skaičius naudojamas medžiagoms, kurių negalima apibūdinti chemiškai. Esant nustatytam tarptautiniam biologinio aktyvumo vienetui, būtina jį taikyti. Jeigu tarptautinis biologinio aktyvumo vienetas nėra nustatytas, biologinio aktyvumo sutartiniai vienetai išreiškiami taip, kad teikiama informacija būtų vienareikšmė ir apibūdintų medžiagų veiklumą; kur įmanoma, naudojami Europos farmakopėjos vienetai.
- 5) Kiekybinė sudėtis papildoma:
- a) vienadoziams preparatams: kiekvienos veikliosios medžiagos, esančios vieneto pakuotėje, masė arba biologinio aktyvumo vienetais, atsižvelgiant į vaisto naudojamą tūrį, jį, kai galima, atskiedus;
 - b) veterinariniams vaistams, kurie duodami lašais: kiekvienos veikliosios medžiagos masė arba biologinio aktyvumo vienetais, esančiais viename laše arba tame lašų skaičiuje, kuris atitinka 1 ml arba 1 g preparato;
 - c) farmacinėms formoms, skiriamoms matuojamais kiekiais: kiekvienos veikliosios medžiagos masė ar biologinio aktyvumo vienetais matuojamame kiekyje.
- 6) Veikliųjų medžiagų, esančių junginiuose ar derivatuose, kiekybinė sudėtis turi būti išreikšta jų bendra mase ir, jei būtina ar tinkama – molekulės veikliosios dalelės (ar dalelių) mase.
- 7) Jeigu veterinarinis vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos, pirmą kartą Sąjungoje yra paraiškos gauti rinkodaros leidimą objektas, jo veikliosios medžiagos, kuri yra druska arba hidratas, kiekybinė sudėtis paprastai išreiškiama molekulės veikliosios dalelės (ar dalelių) mase. Visų veterinarinių vaistų, kuriems vėliau valstybėse narėse suteiktas leidimas, kiekybinė sudėtis išreiškiama tuo pačiu būdu tai pačiai veikliajai medžiagai.

II.2A2. Vaisto kūrimas

- 1) Pateikiamas paaiškinimas, kodėl pasirinkta tokia gatavo vaisto sudėtis, sudedamosios dalys, pakuotė, numatoma gatavo vaisto pagalbinių medžiagų funkcija ir gamybos metodas, įskaitant tokio metodo pasirinkimo pagrindimą ir išsamią informaciją apie naudojamus gatavo vaisto sterilizavimo procesus ir (arba) aseptines procedūras. Paaiškinimas grindžiamas farmacijos raidos moksliniais duomenimis. Nurodomas ir pagrindžiamas bet koks perteklius. Įrodoma, kad mikrobiologinės charakteristikos (mikrobiologinis grynumas ir antimikrobinis aktyvumas) ir naudojimo instrukcijos yra tinkamos pagal numatomą veterinarinio vaisto naudojimo paskirtį, nurodytą paraiškos gauti rinkodaros leidimą dokumentų rinkinyje.
- 2) Pateikiami duomenys apie gatavo vaisto ir pirminės pakuotės sąveiką visais atvejais, kai tokio pobūdžio riziką galima numatyti, ypač jei kalbama apie injekcinius preparatus.
- 3) Siūlomi pakuočių dydžiai pagrindžiami atsižvelgiant į siūlomą įvedimo į organizmą būdą, dozavimą ir tikslines rūšis, ypač kai naudojamos antimikrobinės (veikliosios) medžiagos.
- 4) Kai dozavimo prietaisas pateikiamas kartu su gatavu vaistu, įrodomas dozės (-ių) tikslumas.
- 5) Kai skiriant gatavą vaistą rekomenduojama atlikti papildomą tyrimą (pvz., diagnostinį tyrimą), pateikiama atitinkama informacija apie tyrimą.
- 6) Informacija apie veterinarinius vaistus, numatomus dėti į pašarus, apima jų dėjimo kiekį, dėjimo į pašarus instrukcijas, homogeniškumą pašaruose ir suderinamumą (tinkamumą) pašarams.

II.2B. Gamybos metodo aprašymas

- 1) Gamybos metodo aprašymas, pridedamas prie paraiškos gauti rinkodaros leidimą, vadovaujantis 8 straipsniu, turi būti toks, kad suteiktų pakankamai informacijos apie atliktas operacijas.
- 2) Todėl aprašyme pateikiama bent tokia informacija:
 - a) tikroji siūlomo (-ų) komercinio (-ių) partijos dydžio (-ių) gamybos formulė, nurodant visų naudojamų medžiagų kiekybinę sudėtį. Nurodomos gamybos proceso metu galinčios išnykti medžiagos; nurodomas bet koks perteklius;
 - b) skirtingų gamybos etapų aprašymas, pateikiant aprašomąją informaciją apie proceso veikimo sąlygas ir pridedant proceso eigos schemą;
 - c) visa išsami informacija apie atsargumo priemones, kurių imtasi norint užtikrinti gatavo vaisto homogeniškumą, jei jis gaminamas nenutrūkstamu procesu. Pateikiama informacija apie tai, kaip apibrėžiama partija (pvz., išreiškiama laikotarpiu arba vaisto kiekiu ir gali būti išreiškiama intervalais);
 - d) proceso kontrolės priemonių sąrašas, įskaitant gamybos etapą, kuriame jos taikomos, ir priimtumo kriterijus;
 - e) eksperimentiniai tyrimai, kuriais patvirtinamas gamybos proceso tinkamumas ir, jei reikia, proceso tinkamumo tvirtinimo schema gamybinės apimties partijoms;
 - f) dėl sterilų produktų, kai naudojamos ne farmakopėjos sterilizacijos sąlygos, išsamus taikomų sterilizacijos procesų ir (arba) aseptinių procedūrų aprašymas.

II.2C. Pradinių medžiagų gamyba ir kontrolė

- 1) Šiame punkte pradinės medžiagos – tai veikliosios medžiagos, pagalbinės medžiagos ir pakuotės (pirminės pakuotės su uždarymo sistema ir, jei taikoma, išorinės pakuotės ir bet koks dozavimo prietaisas, tiekiamas kartu su veterinariniu vaistu).
- 2) Dokumentų rinkinyje pateikiamos specifikacijos ir informacija apie tyrimus, kuriuos reikia atlikti kontroliuojant visų pradinių medžiagų partijų kokybę.
- 3) Pradinių medžiagų įprasti tyrimai atliekami taip pat, kaip nurodyta dokumentų rinkinyje.

- 4) Jeigu Europos vaistų ir sveikatos priežiūros kokybės direktorato sertifikatas išduotas pradinei medžiagai, veikliajai ar pagalbinei medžiagai, tas sertifikatas yra nuoroda į atitinkamą Europos farmakopėjos straipsnį.
- 5) Jeigu tinkamumo sertifikate nurodyta, gamintojas raštu pateikia pareiškėjui garantiją, kad gamybos procesas nebuvo keičiamas Europos vaistų ir sveikatos priežiūros kokybės direktoratui išdavus tinkamumo sertifikatą. Jeigu sertifikato laukelis „prieigos langelis“ yra užpildytas ir pasirašytas, šis reikalavimas laikomas įvykdytu be papildomo patikrinimo.
- 6) Norint įrodyti atitiktį nurodytai specifikacijai pateikiami pradinių medžiagų analizės sertifikatai.

II.2C1. **Veiklioji (-iosios) medžiaga (-os)**

- 1) Reikalingi duomenys pateikiami vienu iš trijų būdų, kaip nurodyta 2–4 punktuose.
- 2) Pateikiama tokia informacija:
 - a) pateikiama informacija apie veikliosios medžiagos tapatumą, struktūrą ir veikliosios medžiagos fizikinių ir cheminių savybių bei kitų susijusių savybių, visų pirma fizikinių ir cheminių savybių, kurios gali turėti įtakos veikliosios medžiagos saugumui ir veiksmingumui, sąrašas. Kai reikia, molekulinės struktūros įrodymai apima aminorūgščių sekos schemą ir santykinę molekulinę masę;
 - b) informacija apie gamybos procesą apima veikliosios medžiagos gamybos proceso aprašymą, kuris parodo pareiškėjo išsipareigojimą gaminti veikliąją medžiagą. Išvardijamos visos medžiagos, kurių reikia veikliosios medžiagos gamybai, ir nurodoma, koku proceso metu naudojama konkreti medžiaga. Pateikiama informacija apie šių medžiagų kokybę ir kontrolę. Pateikiama informacija, įrodanti, kad šios medžiagos atitinka standartus, apibrėžiančius jų numatomą paskirtį;
 - c) informacija apie kokybės kontrolę apima informaciją apie tyrimus (įskaitant priimtumo kriterijus), atliktus kiekvienu kritiniu etapu, informaciją apie tarpinių junginių kokybę ir kontrolę ir proceso tinkamumo patvirtinimo ir (arba) įvertinimo tyrimus. Ji taip pat apima veikliajai medžiagai taikomų analizės metodų tinkamumo patvirtinimo duomenis, jei taikoma;
 - d) informacija apie priemaišas apima numatomas priemaišas kartu nurodant stebėtų priemaišų kiekius ir pobūdį. Taip pat pririnkus pateikiama informacija apie tų priemaišų saugumą.
- 3) Pagrindinė veikliosios medžiagos byla

Nebiologinės veikliosios medžiagos atveju pareiškėjas 2 punkte nurodytą informaciją apie veikliąją medžiagą gali pateikti tiesiogiai kompetentingoms institucijoms – kaip veikliosios medžiagos gamintojo pateiktą veikliosios medžiagos pagrindinę bylą. Šiuo atveju veikliosios medžiagos gamintojas pateikia pareiškėjui visus duomenis (veikliosios medžiagos pagrindinės bylos pareiškėjo dalį), kurių šiam galėtų prireikti prisiimant atsakomybę už veterinarinį vaistą. Veikliosios medžiagos gamintojo pareiškėjui pateiktų duomenų kopija įtraukiama į vaistų dokumentų rinkinį. Veikliosios medžiagos gamintojas raštu išsipareigoja pareiškėjui garantuoti ir išlaikyti gamybos partijų vienodumą ir nekeisti gamybos būdo ar specifikacijų, neinformavęs pareiškėjo.
- 4) Europos vaistų ir sveikatos priežiūros kokybės direktorato išduotas tinkamumo sertifikatas

Pateikiamas tinkamumo sertifikatas ir visi papildomi duomenys, susiję su dozavimo forma, kurie neįtraukti į tinkamumo sertifikatą.

II.2C1.1. Farmakopėjose aprašytos veikliosios medžiagos

- 1) Laikoma, kad veikliosios medžiagos, atitinkančios Europos farmakopėjos arba, nesant straipsnio Europos farmakopėjoje, vienos iš valstybių narių farmakopėjos reikalavimus, visiškai atitinka 8 straipsnio nuostatas. Šiuo atveju analizės metodų ir procedūrų aprašas kiekviename atitinkamame skirsnyje pakeičiamas tinkama nuoroda į atitinkamą farmakopėją.
- 2) Tais atvejais, kai Europos farmakopėjoje ar valstybės narės nacionalinėje farmakopėjoje esanti specifikacija nėra pakankama medžiagos kokybei užtikrinti, kompetentinga institucija gali pareikalauti, kad pareiškėjas pateiktų tinkamesnes specifikacijas, įskaitant konkrečių priemonių priimtino kriterijus kartu su patvirtintomis tyrimų procedūromis.
- 3) Apie tokį atvejį kompetentingos institucijos informuoja už atitinkamą farmakopėją atsakingas institucijas. Rinkodaros leidimo turėtojas pateikia tos farmakopėjos institucijoms išsamius tariamo netinkamumo įrodymus ir taikomas papildomas specifikacijas.

II.2C1.2. Farmakopėjoje neaprašytos veikliosios medžiagos

- 1) Veikliosios medžiagos, kurių aprašymo nėra farmakopėjoje, aprašomos tokio turinio straipsniu:
 - a) sudedamosios dalies pavadinimas pagal II.2A1 dalies 2 punkto reikalavimus, kartu pateikiant prekybinio arba mokslinio pavadinimo sinonimus;
 - b) medžiagos apibrėžtis, sudaryta taip, kaip Europos farmakopėjoje esančios apibrėžtys, kartu pridedant būtiną pagrindą paaiškinimą, pirmiausia – dėl molekulinės sandaros. Tais atvejais, kai medžiagos gali būti aprašytos jų gamybos būdu, aprašymas turi būti pakankamai išsamus, kad apibūdintų medžiagą, kuri yra stabili savo sudėtimi ir savo poveikiu;
 - c) identifikavimo metodus galima apibūdinti aprašant visą medžiagos gamybos technologiją ir aprašant tyrimus, kuriuos reikėtų atlikti įprastais metodais;
 - d) grynumo tyrimai turi būti aprašyti įvertinant kiekvienos iš numanomų priemonių dalį, ypač tų, kurios gali turėti žalingą poveikį, ir, jei būtina, tų, kurios būdamos paraiškoje minimų medžiagų derinyje gali padaryti neigiamą poveikį vaisto stabilumui arba iškreipti analizės rezultatus;
 - e) svarbių gatavo vaisto kontrolės parametrų, kaip antai sterilumo, testai ir priimtino kriterijai aprašomi ir prireikus metodai patvirtinami;
 - f) esant sudėtinėms gyvūninės ir augalinės kilmės medžiagoms, išskiriami atvejai, kai, siekiant nustatyti farmakologinius poveikius, reikia atlikti cheminę, fizikinę ir biologinę pagrindinių sudedamųjų dalių kontrolę, ir atvejai, kai sudedamosiose dalyse yra viena ar kelios panašaus aktyvumo elementų grupės, dėl kurių gali būti priimtinas visuminės analizės būdas.
- 2) Šie duomenys rodo, kad pasiūlyta tyrimų procedūrų sistema yra pakankama žinomos kilmės veikliosios medžiagos kokybės kontrolei.

II.2C1.3. Fizikinės ir cheminės savybės, galinčios padaryti įtaką biologiniam įsisavinamumui

Jeigu veterinarinio vaisto biologinis įsisavinamumas priklauso nuo veikliųjų medžiagų, tokiais atvejais apie jas turi būti pateikta tokia informacija:

- a) kristalinė forma ir tirpumas;
- b) dalelių dydis;
- c) hidratacija;

d) pasiskirstymo riebaluose (vandenyje) koeficientas;

e) pK/pH vertės.

a–c punktų nuostatos netaikomos medžiagoms, naudojamoms tirpalo pavidalu.

II.2C2. Pagalbinės medžiagos

- 1) Laikoma, kad pagalbinės medžiagos, atitinkančios Europos farmakopėjos arba, nesant straipsnio Europos farmakopėje, vienos iš valstybių narių farmakopėjos reikalavimus, visiškai atitinka 8 straipsnio nuostatas. Tuo atveju analizės metodų ir procedūrų aprašas kiekviename atitinkamame skirsnyje pakeičiamas tinkama nuoroda į atitinkamą farmakopiją. Prireikus straipsnio reikalavimai papildomi reikalavimais dėl kontrolės parametrų, kaip antai dalelių dydžio, sterilumo ir (arba) tirpiklių liekanų, papildomų tyrimų.
- 2) Nesant straipsnio farmakopėje, siūloma pagrįsta specifikacija. Turi būti laikomasi veikliosios medžiagos specifikacijų reikalavimų, kaip nustatyta II.2C1.2 dalies 1 punkto a–e papunkčiuose. Pateikiami pasiūlyti metodai ir juos pagrindžiantys tinkamumo patvirtinimo duomenys.
- 3) Pateikiama deklaracija, kuria patvirtinama, kad dažikliai, skirti naudoti veterinariniuose vaistuose, atitinka Europos Parlamento ir Tarybos direktyvos 2009/35/EB ^(*) reikalavimus, išskyrus atvejus, kai paraiška gauti rinkodaros leidimą yra susijusi su tam tikrais paviršiniam naudojimui skirtais veterinariniais vaistais, pavyzdžiui, gydomosiomis apykaklėmis ir ausies įsagais.
- 4) Pateikiama deklaracija, kuria patvirtinama, kad naudojami dažikliai atitinka Komisijos reglamente (ES) Nr. 231/2012 ^(*) nustatytus grynumo kriterijus.
- 5) Naujų pagalbinių medžiagų, t. y. Sąjungoje pirmą kartą veterinarinio vaisto gamybai arba naujam įvedimo į organizmą būdai naudojamos (-ų) pagalbinės (-ių) vaistų sudarančios (-ių) medžiagos (-ų), gamybos, apibūdinimo ir kontrolės duomenys pateikiami kartu su nuorodomis į pagalbinius saugumo duomenis, tiek ikiklinikinius, tiek ir klinikinius. Jeigu tai dažikliai, laikoma, kad pakanka 3 ir 4 punktuose nurodytų atitikties deklaracijų.

II.2C3. Pakavimas (pakuotės ir uždarymo sistemos)

II.2C3.1. Veiklioji medžiaga

- 1) Pateikiama informacija apie veikliosios medžiagos pakuotės ir jos uždarymo sistemą, įskaitant kiekvienos pirminės pakuotės medžiagos tapatumą ir jų specifikacijas. Reikiamos informacijos lygį lemia veikliosios medžiagos fizinė būklė (skysta, kieta).
- 2) Jeigu pateikiamas siūlomos kilmės veikliosios medžiagos tinkamumo sertifikatas, kuriame nurodoma pakuotė ir jos uždarymo sistema, išsami informacija apie jas, skirta tos kilmės veikliajai medžiagai, gali būti pakeista nuoroda į galiojantį tinkamumo sertifikatą.
- 3) Jeigu pateikiama siūlomos kilmės pagrindinė veikliosios medžiagos byla, kurioje nurodoma pakuotė ir jos uždarymo sistema, išsami informacija apie jas, skirta tos kilmės veikliajai medžiagai, gali būti pakeista nuoroda į pagrindinę veikliosios medžiagos bylą.

II.2C3.2. Gatavas vaistas

- 1) Pateikiama informacija apie gatavo vaisto pakuotę ir jos uždarymo sistemą ir bet koki prietaisą, įskaitant kiekvienos pirminės pakuotės medžiagos tapatumą ir jų specifikacijas. Reikiamos informacijos lygį lemia veterinarinio vaisto įvedimo būdas ir dozuojamos vaisto formos fizinė būklė (skysta, kieta).

^(*) 2009 m. balandžio 23 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyva 2009/35/EB dėl dažiklių, kuriuos galima dėti į vaistus (OL L 109, 2009 4 30, p. 10).

^(*) 2012 m. kovo 9 d. Komisijos reglamentas (ES) Nr. 231/2012, kuriuo nustatomos Europos Parlamento ir Tarybos reglamento (EB) Nr. 1333/2008 II ir III prieduose išvardytų maisto priedų specifikacijos (OL L 83, 2012 3 22, p. 1).

- 2) Nesant straipsnio farmakopėjoje, siūloma pagrįsta pakuotės medžiagos specifikacija.
- 3) Pateikiama informacija apie Sąjungoje pirmą kartą naudojamų pakavimo medžiagų, kurios liečiasi su vaistu, sudėtį, gamybą ir saugumą.

II.2C4. **Biologinės kilmės medžiagos**

- 1) Pagal atitinkamas gaires pateikiama informacija apie visų biologinės kilmės (žmogaus, gyvūninės, žolelių ar mikroorganizmų) medžiagų, naudojamų veterinariniams vaistams gaminti, kilmę, perdirbimą, apibūdinimą ir kontrolę, įskaitant virusinio saugumo duomenis.
- 2) Pateikiami dokumentai, kuriais įrodoma, kad medžiagos, gautos iš tų rūšių gyvūnų, kurie gali perduoti užkrečiamąsias spongiformines encefalopatijas (USE), atitinka „Rekomendacijas dėl gyvūnų spongiforminių encefalopatijų sukėlėjų plitimo per žmonėms skirtus ar veterinarinius vaistus rizikos mažinimo“ ir atitinkamą Europos farmakopėjos straipsnį. Atitikčiai įrodyti gali būti naudojami Europos vaistų ir sveikatos priežiūros kokybės direktorato išduoti tinkamumo sertifikatai su nuoroda į atitinkamą Europos farmakopėjos straipsnį.

II.2D. **Gamybos proceso metu atliekami izoliuotų tarpinių medžiagų kontroliniai tyrimai**

- 1) Šiame skirsnyje izoliuota tarpinė medžiaga – iš dalies perdirbta medžiaga, kurią galima saugoti nustatytą laiką ir kuri toliau apdorojama prieš jai tampant gatavu vaistu.
- 2) Kiekvienai tarpinei medžiagai nustatoma specifikacija, o analizės metodai aprašomi ir patvirtinami, jei taikoma.
- 3) Ant tarpinio vaisto pirminės pakuotės informacija, jei ji skiriasi nuo gatavo vaisto pakuotės.
- 4) Tarpinio vaisto tinkamumo vartoti terminas ir laikymo sąlygos nustatomos remiantis stabilumo tyrimų duomenimis.

II.2E. **Kontroliniai gatavo vaisto tyrimai**

- 1) Gatavo vaisto patikrai naudojama gatavo vaisto partija – tai visų farmacinių formų vienetai, pagaminti iš tokio pat pradinio medžiagos kiekio, ir praėję tas pačias gamybos ir (arba) sterilizavimo operacijas. Kai gaminama nenutrūkstamu procesu, partija gali būti išreiškiama laikotarpiu arba vaisto kiekiu ir gali būti išreiškiama intervalais.
- 2) Nurodomi gatavo vaisto tyrimai. Siūloma specifikacija pagrindžiama. Nurodomas ir pagrindžiamas ne nuolat atliekamų tyrimų dažnumas. Nurodomi išleidimo priimtumo kriterijai.
- 3) Dokumentuose pateikiami su išleidžiamo gatavo vaisto kontroliniais tyrimais ir jų patvirtinimu susiję duomenys. Aprašymas turi būti parengtas pagal toliau nurodytus reikalavimus.
- 4) Jei naudojamos kitokios nei Europos farmakopėjos arba, jos nesant, valstybės narės nacionalinės farmakopėjos atitinkamuose straipsniuose ir bendruosiuose skyriuose minėtos procedūros ir priimtumo kriterijai, tos procedūros ir priimtumo kriterijai pagrindžiami pateikiant įrodymus, kad pagal šiuos straipsnius patikrintas gatavas vaistas atitiks atitinkamos farmacinės formos kokybės reikalavimus, nustatytus toje farmakopėjoje.

II.2E1. Bendrosios gatavo vaisto charakteristikos

- 1) Į gatavo vaisto patikrinimų sąrašą visada turi būti įtraukti bendrųjų vaisto charakteristikų tyrimai. Jei reikia, tokie tyrimai apima vidutinės masės (tūrio) kontrolę ir maksimalius nuokrypius, mechaninius, fizikinius tyrimus, išorinį vaizdą, fizikines charakteristikas, pvz., pH arba dalelių dydį. Pareiškėjas nurodo kiekvienos iš minėtų charakteristikų standartus ir priimtumo kriterijus.
- 2) Tyrimų sąlygos, o tam tikrais atvejais – naudota įranga ir (arba) prietaisai bei standartai pakankamai išsamiai apibūdinami, jei jų nėra Europos farmakopėjoje arba valstybės narės farmakopėjoje; tokios taisyklės galioja ir tada, kai šiose farmakopėjose aprašyti metodai nėra taikomi.

II.2E2. Veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) identifikavimas ir analizė

- 1) Veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) identifikavimas ir analizė turi būti atlikti arba paėmus reprezentatyvų mėginį iš gaminių partijos, arba atskirai analizuojant kelias dozuotes.
- 2) Maksimalus priimtinas veikliosios medžiagos kiekio nukrypimas gatavame vaiste gamybos metu neviršija $\pm 5\%$, išskyrus atvejus, kai tai tinkamai pagrįdžiama.
- 3) Tam tikrais ypač sudėtingų mišinių atvejais, kai veikliųjų medžiagų yra labai daug ar jų kiekiai yra labai maži, ir dėl to sunku atlikti būtiną kiekvienos vaistų partijos tyrimą, gatavo vaisto veikliosios medžiagos ar veikliųjų medžiagų analizė gali būti neatliekama su sąlyga, jei tokia kiekybinė analizė bus atlikta gamybos proceso metu. To supaprastinto metodo negalima taikyti apibūdinant konkrečias medžiagas. Šis būdas papildomas kiekybinio vertinimo metodu, leidžiančiu kompetentingai institucijai pasiekti, kad vaistas po to, kai jis jau yra pateiktas į rinką, atitiktų patvirtintą specifikaciją.
- 4) Biologinis tyrimas *in vivo* arba *in vitro* yra privalomas, kai fizikiniais ir cheminiais metodais neįmanoma pateikti pakankamai informacijos apie vaisto kokybę. Jei įmanoma, tokiame tyrime turi būti nurodyti šaltiniai ir statistinės analizės pasiklovimo ribų skaičiavimo būdai. Kai tokių gatavo vaisto tyrimų atlikti neįmanoma, juos galima atlikti kuomet vėlesniu gamybos proceso etapu.
- 5) Nurodomas didžiausias leistinas atskirų irimo produktų ir bendras jų kiekis iš karto po gamybos proceso. Pateikiamas irimo produktų įtraukimo arba neįtraukimo į specifikaciją pagrindimas.

II.2E3. Pagalbinių medžiagų identifikavimas ir analizė

Kiekvieno atskiro antimikrobinio konservanto ir kiekvienos pagalbinės medžiagos, kuri gali paveikti veikliosios medžiagos biologinį įsisavinamumą, identifikavimo tyrimas ir didžiausios bei mažiausios ribinės vertės tyrimai yra privalomi, nebent biologinis įsisavinamumas garantuojamas kitais tinkamais tyrimais. Kiekvieno antioksidanto ir kiekvienos pagalbinės medžiagos, kuri gali neigiamai paveikti fiziologines funkcijas, identifikavimo tyrimas ir didžiausios ribinės vertės tyrimas yra privalomi, įskaitant antioksidantų mažiausios ribinės vertės išleidimo momentu tyrimą.

II.2E4. Mikrobiologiniai patikrinimai

Išsami informacija apie mikrobiologinius tyrimus, pvz., sterilumą ir bakterinius endotoksinus, įtraukiama į analizės duomenis, kai tokie tyrimai atliekami įprasta tvarka, siekiant patikrinti vaisto kokybę.

II.2E5. Partijų vienodumas

Siekiant užtikrinti, kad kiekvienos produkto partijos kokybė būtų vienoda, ir įrodyti atitiktį specifikacijai, pateikiami partijos duomenys, kuriuose yra apskritai visų tyrimų, atliktų su [3] partijomis, pagamintomis siūlomoje (-ose) gamybos vietoje (-ose) pagal aprašytą gamybos procesą, rezultatai.

II.2E6. Kita kontrolės veikla

Visi kiti tyrimai, kurie laikomi būtinais vaisto kokybei patvirtinti, yra kontroliuojami.

II.2F. Stabilumo tyrimas**II.2F1. Veiklioji (-iosios) medžiaga (-os)**

- 1) Nurodomos veikliosios medžiagos pakartotinio tikrinimo laikotarpis ir laikymo sąlygos, išskyrus kai gatavo vaisto gamintojas pakartotinai ištiria veikliąją medžiagą prieš naudodamas ją gatavam vaistui gaminti.
- 2) Stabilumo duomenys pateikiami siekiant parodyti, kaip veikliosios medžiagos kokybė ilgainiui kinta, ją veikiant įvairiems aplinkos veiksniams, ir siekiant pagrįsti nustatytą pakartotinio tyrimo laikotarpį ir, jei taikoma, laikymo sąlygas. Kartu su išsamiais tyrimų rezultatais pateikiamas atliktų stabilumo tyrimų tipas, naudoti protokolai, taikytos analizės procedūros ir jų tinkamumo patvirtinimas.
- 3) Jeigu yra išduotas pasiūlytos kilmės veikliosios medžiagos tinkamumo sertifikatas ir jame nurodytos pakartotinio tikrinimo laikotarpis bei laikymo sąlygos, tos kilmės veikliosios medžiagos stabilumo duomenys gali būti pakeisti nuoroda į galiojantį tinkamumo sertifikatą.
- 4) Jeigu pateikiama siūlomos kilmės pagrindinė veikliosios medžiagos byla, kurioje nurodomi stabilumo duomenys, išsami informacija apie veikliosios medžiagos stabilumą gali būti pakeista nuoroda į pagrindinę veikliosios medžiagos bylą.

II.2F2. Gatavas vaistas

- 1) Aprašomi tyrimai, pagal kuriuos buvo nustatytas vaisto galiojimo laikas, rekomenduojamos laikymo sąlygos ir pareiškėjo siūlomos specifikacijos pasibaigus galiojimo laikui.
- 2) Kartu su išsamiais tyrimų rezultatais pateikiamas atliktų stabilumo tyrimų tipas, naudoti protokolai, taikytos analizės procedūros ir jų tinkamumo patvirtinimas.
- 3) Tais atvejais, kai prieš vartojant reikia ištirpinti arba atskiesti gatavą vaistą, būtina nurodyti ištirpinto (praskiesto) vaisto galiojimo laiką ir specifikaciją, patvirtinant juos tinkamais stabilumo duomenimis.
- 4) Daugiadozių talpyklių atvejais, jeigu reikia, pateikiami stabilumo duomenys, kuriais pagrindžiamas vaisto galiojimo laikas pirmą kartą atkimsus arba atidarius, ir apibūdinama naudojimo specifikacija.
- 5) Jeigu gatavas vaistas gali suirti, pareiškėjas nurodo šiuos irimo produktus ir pateikia identifikavimo metodus ir analizės procedūras.
- 6) Jei stabilumo duomenys rodo, kad veikliosios medžiagos kiekis mažėja laikymo metu, jei reikia, į gatavo vaisto kontrolinių tyrimų aprašymą įtraukiami cheminių ir, jei būtina, toksikologinių bei farmakologinių šios medžiagos pokyčių tyrimai bei irimo produktų apibūdinimas ir (arba) analizė.
- 7) Nurodomas ir pagrindžiamas didžiausias leistinas atskirų irimo produktų ir bendras jų kiekis galiojimo laikotarpio pabaigoje.
- 8) Remiantis stabilumo tyrimo rezultatais, nurodomi ir pagrindžiami gatavo vaisto tyrimai, kurie atliekami per visą jo galiojimo laiką, ir jų priimtumo kriterijai.
- 9) Apibendrinime pateikiami analizės duomenys, kuriais pagrindžiamas siūlomas galiojimo laikas ir, jei taikoma, naudojamo vaisto galiojimo laikas laikant rekomenduojamomis sąlygomis.

- 10) Be to, pateikiama informacija apie veterinarinių vaistų, skirtų dėti į pašarus, stabilumą ir siūlomą galiojimo laiką juos įmaišius į pašarus. Taip pat pateikiama vaistinių pašarų, pagamintų naudojant tuos vaistus pagal rekomenduojamas naudojimo instrukcijas, specifikacija.

II.2G. **Kita informacija**

Į dokumentus įtraukiama su veterinarinio vaisto kokybe susijusi informacija, neaprašyta kitoje šios dalies vietoje.

II.3. **3 dalis. Saugos dokumentai (saugumo ir liekanų tyrimai)**

- 1) Kiekvienoje tyrimo ataskaitoje yra:
- a) tyrimo plano kopija (protokolas);
 - b) atitikties gerai laboratorinei praktikai patvirtinimas, jei reikia;
 - c) naudotų metodų, įrangos ir medžiagų aprašymas;
 - d) tyrimų sistemos aprašymas ir pagrindimas;
 - e) gautų rezultatų aprašymas, pakankamai išsamus, kad rezultatus būtų galima kritiškai vertinti nepriklausomai nuo autoriaus paaiškinimų;
 - f) jei reikia, statistinių skaičiavimų duomenys;
 - g) rezultatų aptarimas, įskaitant pastabas dėl stebėto ir nestebėto poveikio lygių ir dėl bet kurių neįprastų duomenų;
 - h) laboratorijos pavadinimas;
 - i) tyrimo direktoriaus vardas ir pavardė;
 - j) parašas ir data;
 - k) tyrimo atlikimo vieta ir laikotarpis;
 - l) santrumpos ir kodai, neatsižvelgiant į tai, ar jie priimti tarptautiniu mastu, ar ne;
 - m) matematinių ir statistinių procedūrų aprašymas.
- 2) Paskelbti tyrimai gali būti priimti, jei juose yra pakankamai duomenų ir pakankamai išsamios informacijos, kad būtų galima atlikti nepriklausomą vertinimą. Eksperimentiniai metodai aprašomi pakankamai išsamiai, kad juos būtų galima pakartoti, o tyrėjas patvirtina jų tinkamumą. Tyrimų, apie kuriuos išsamių ataskaitų nėra, santraukos nelaikomos galiojančiais dokumentais. Jeigu medžiaga anksčiau buvo įvertinta dėl didžiausio leistino liekanų kiekio (toliau – DLK) nustatymo, kad būtų atsižvelgta į tam tikrus saugos reikalavimus, gali būti daroma nuoroda į Europos viešas DLK vertinimo ataskaitas (toliau – EPMAR). Kai daroma nuoroda į EPMAR, tyrimų, kurie jau įvertinti atliekant DLK vertinimą, pateikti nereikia; pateikiami tik nauji tyrimai, kuriems negalima atlikti DLK vertinimo. Jei poveikio būdas (pvz., naudotojui) nėra tapatus pagal Komisijos reglamentą (ES) 2018/782 ⁽⁵⁾ naudojamam būdai, gali prireikti atlikti naujus tyrimus.

II.3A. **Saugumo tyrimai**

- 1) Saugos dokumentai turi būti tinkami, kad būtų galima įvertinti:
- a) galimą veterinarinio vaisto toksiškumą ir jo pavojingą ar nepageidaujamą poveikį tikslinėms gyvūnų rūšims, galinčius atsirasti numatytomis naudojimo sąlygomis;

⁽⁵⁾ 2018 m. gegužės 29 d. Komisijos reglamentas (ES) 2018/782 dėl Reglamente (EB) Nr. 470/2009 nurodytų rizikos vertinimo ir rizikos valdymo rekomendacijų metodinių principų nustatymo (OL L 132, 2018 5 30, p. 5).

- b) galimą riziką dėl žmogaus sąlyčio su veterinariniu vaistu, pavyzdžiui, duodant veterinarinį vaistą gyvūnui;
- c) galimą pavojų aplinkai, susijusį su veterinarinio vaisto naudojimu.

- 2) Kai kuriais atvejais gali prireikti ištirti pirminio junginio metabolitus, jei tai yra susirūpinimą keliančios liekanos
- 3) Pagalbinė medžiaga, pirmą kartą naudojama veterinariniame vaiste arba naudojama kitu įvedimo būdu, apdorojama taip pat kaip ir veiklioji medžiaga.

II.3A1. **Tikslus vaisto ir jo veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) identifikavimas**

- a) Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN);
- b) Tarptautinės teorinės ir taikomosios chemijos sąjungos pavadinimas (IUPAC);
- c) „Chemical Abstract Service“ (CAS) registro numeris;
- d) terapinė, farmakologinė ir cheminė klasifikacija;
- e) sinonimai ir santrumpos;
- f) struktūrinė formulė;
- g) molekulinė formulė;
- h) molekulinė masė;
- i) grynumo laipsnis;
- j) priemonių kokybinė ir kiekybinė sudėtis;
- k) fizikinių savybių aprašymas:
 - i) lydymosi temperatūra;
 - ii) virimo temperatūra;
 - iii) garų slėgis;
 - iv) tirpumas vandenyje ir organiniuose tirpikliuose, išreikštas g/l, nurodant temperatūrą;
 - v) tankis;
 - vi) šviesos refrakcija, optinė rotacija ir kt.;
- l) vaisto formuluotė.

II.3A2. **Farmakologija**

- 1) Farmakologiniai tyrimai yra ypač svarbūs aiškinant veterinarinio vaisto terapinio poveikio mechanizmą, todėl turi būti įtraukti farmakologiniai tyrimai, atliekami su eksperimentinių ir tikslinių rūšių gyvūnais. Prireikus galima pateikti kryžminę nuorodą į dokumentų rinkinio 4 dalyje pateiktus tyrimus.
- 2) Vertinant veterinarinio vaisto saugumą naudotojui, atsižvelgiama į vaisto farmakologinį poveikį, kuris pasireiškia nesukeldamas toksinių reakcijų arba mažesnėmis dozėmis nei tos, kurios sukelia toksines reakcijas.
- 3) Vaisto saugumo dokumentuose pirmiausia pateikiama išsami informacija apie atliktus farmakologinius tyrimus su laboratoriniais gyvūnais ir visa kita svarbi informacija, užfiksuota klinikinių tyrimų su tiksliniu gyvūnu metu.

II.3A2.1. **Farmakodinamika**

Siekiant geriau suprasti bet kokią nepageidaujamą poveikį atliekant tyrimus su gyvūnais, pateikiama informacija apie veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) veikimo mechanizmą kartu su informacija apie pirminį ir antrinį farmakodinaminį poveikį. Išsami informacija apie farmakodinamines savybes, susijusias su terapiniu poveikiu, pateikiama dokumentų rinkinio 4A dalyje.

II.3A2.2. Farmakokinetika

Pateikiami duomenys apie tai, kas atsitinka su veikliąja medžiaga ir jos metabolitais laboratoriniuose gyvūnuose – apie absorbciją, pasiskirstymą, metabolizmą ir ekskreciją. Siekiant nustatyti adekvatų poveikį, duomenys siejami su farmakologinių ir toksikologinių tyrimų dozės ir poveikio sąryšio duomenimis.

II.3A3. Toksikologija

- 1) Su toksikologija susiję dokumentai turi atitikti Agentūros paskelbtus nurodymus dėl bendro požiūrio į tyrimus ir specialias tyrimų gaires. Apskritai toksiškumo tyrimai atliekami su veikliąja (-iosiomis) medžiaga (-omis), o ne su pagamintu vaistu, išskyrus atvejus, kai konkrečiai reikalaujama elgtis kitaip.

- 2) Tyrimai su gyvūnais atliekami naudojant žinomas laboratorinių gyvūnų padermes, apie kuriuose (pageidautina) turimi istoriniai duomenys.

- 3) Vienos dozės toksiškumas

Vienos dozės toksiškumo tyrimai gali būti atliekami, siekiant numatyti:

- a) galimą ūminio perdozavimo poveikį tikslinėms rūšims;
- b) galimą poveikį atsitiktinai davus žmogui;
- c) kartotinių dozių tyrimams galimai naudingas dozes.

Vienos dozės toksiškumo tyrimai atskleidžia stipraus medžiagos toksinį poveikį, jo pradžios ir remisijos laiką.

Tyrimai, kurie bus atliekami, parenkami atsižvelgiant į pateiktą informaciją apie naudotojo saugumą, pavyzdžiui, jeigu numatomas esminis veterinarinio vaisto poveikis naudotojui jį įkvėpiant arba jam patenkant per odą, reikia tirti šiuos pateikimo į organizmą būdus.

- 4) Kartotinių dozių toksiškumas

Kartotinės dozės toksiškumo tyrimai skirti atskleisti tuos fiziologinius ir (arba) patologinius pokyčius, kuriuos sukelia pakartotinis veikliosios medžiagos ar veikliųjų medžiagų derinio gavimas tikrinimo metu, bei apibrėžti, kaip tie pokyčiai susiję su dozavimu.

Paprastai pakanka kartotinės dozės toksiškumo tyrimo su vienos rūšies eksperimentiniais gyvūnais. Šiuos tyrimus galima pakeisti tyrimais, atliekamais su tiksliniu gyvūnu. Vaistų naudojimo dažnumas ir įvedimo būdas bei tyrimų trukmė pasirenkami, atsižvelgiant į siūlomas klinikinio naudojimo ir (arba) poveikio naudotojui sąlygas. Pareiškėjas pagrindžia tyrimų trukmę ir pasirinktas dozes.

- 5) Tikslinių rūšių gyvūnų vaisto toleravimas

Pateikiama bet kokių netoleravimo požymių, stebėtų atliekant tikslinių rūšių gyvūnų tyrimus, paprastai su galutinės formuliuotės vaistu, pagal II.4A4 dalies (Tikslinių rūšių gyvūnų vaisto toleravimas) reikalavimus, suvestinė. Identifikuojami tyrimai ir dozės, kada ir kokioms veislėms bei rūšims pasireiškė netoleravimas. Be to, pateikiami išsamūs duomenys apie netikėtus fiziologinius pokyčius. Visos tų tyrimų ataskaitos įtraukiamos į dokumentų rinkinio 4 dalį.

- 6) Reprodukcinis toksiškumas, įskaitant toksinį poveikį vystymuisi

Poveikio reprodukcijai tyrimai

Jeigu produktai skirti naudoti veisliniams gyvūnams, pateikiami reprodukcinės saugos tyrimai pagal VICH GL43. Vertinant poveikį naudotojui nenumatoma atlikti toksiškumo reprodukcijai tyrimų su laboratoriniais gyvūnais.

- 7) Toksiškumo vystymuisi tyrimai

Vertinant poveikį tikslinių rūšių gyvūnams, nereikalaujama atlikti toksiškumo vystymuisi tyrimų su vaistais, skirtais naudoti tik neveisliniams gyvūnams. Kitų vaistų toksiškumo vystymuisi tyrimas atliekamas su bent viena gyvūnų rūšimi, kuri gali būti tikslinė rūšis. Jei tyrimas atliekamas su tiksline rūšimi, čia pateikiama santrauka, o išsamūs tyrimo ataskaita įtraukiama į dokumentų rinkinio 4 dalį.

Siekiant įvertinti saugumą naudotojui, visais atvejais, kai galima tikėtis reikšmingo poveikio naudotojui, atliekami standartiniai toksiškumo vystymuisi tyrimai pagal standartinius tyrimus, pagrįstus nustatytomis gairėmis (įskaitant VICH GL32 ir EBPO tyrimus).

8) Genotoksiškumas

Genotoksinio potencialo tyrimai atliekami siekiant nustatyti ląstelių genetinės medžiagos pokyčius, kurias medžiaga gali sukelti. Bet kokia medžiaga, numatoma įtraukti į veterinarinį vaistą pirmą kartą, įvertinama dėl genotoksinės savybių.

Su veikliąja (-iosiomis) medžiaga (-omis) atliekami standartiniai genotoksiškumo tyrimai pagal standartinius tyrimus, pagrįstus nustatytomis gairėmis (įskaitant VICH GL23 ir EBPO tyrimus).

9) Kancerogeniškumas

Sprendžiant dėl kancerogeniškumo tyrimų reikalingumo atsižvelgiama į genotoksiškumo tyrimų rezultatus, struktūros ir aktyvumo ryšį ir pakartotinio toksiškumo tyrimų duomenis, iš kurių galėtų matytis hiperplastinių/neoplastinių pokyčių galimybė.

Apsvarstomi toksiškumo visoms žinomoms rūšims mechanizmo ypatumai ir tiriamų rūšių, tikslinių rūšių gyvūnų ir žmonių metabolizmo skirtumai.

Kancerogeniškumo tyrimai atliekami pagal standartinius tyrimus, pagrįstus nustatytomis gairėmis (įskaitant VICH GL28 ir EBPO tyrimus).

10) Išimtys

Kai veterinarinis vaistas skiriamas vietiniam naudojimui tikslinių rūšių gyvūnams, turi būti ištirta sisteminė absorbcija. Jei įrodoma, kad sisteminė absorbcija yra neįreiki, pakartotinės dozės, toksiškumo, turinio įtakos reprodukcijai ir vystymuisi, ir kancerogeniškumo tyrimų galima neatlikti, išskyrus atvejus, kai:

- a) pagal numatomas naudojimo sąlygas numatyta, kad veterinarinis vaistas į gyvūno organizmą gali patekti ir oraliu būdu;
- b) pagal numatomas naudojimo sąlygas numatoma, kad veterinarinis vaistas į naudotojo organizmą pateks per burną.

II.3A.4. **Kiti reikalavimai**

II.3A.4.1. **Specialūs tyrimai**

Tam tikroms medžiagų grupėms arba, kai atliekant kartotinių dozių toksiškumo tyrimus stebimas poveikis apima matomus pokyčius, pavyzdžiui, imunotoksiškumą, neurotoksiškumą arba endokrininius sutrikimus, atliekami kiti tyrimai, pavyzdžiui, įjautrinimo tyrimai arba uždelsto neurotoksiškumo tyrimai. Priklausomai nuo vaisto pobūdžio gali reikėti atlikti papildomus tyrimus toksinį poveikį ar galimą dirginimą sukeliančiam mechanizmui nustatyti.

Pateikiami produktų, kurie gali turėti sąlytį su oda ir akimis, dirginimo ir įjautrinimo tyrimai. Tokie tyrimai atliekami su galutinės formulės vaistu.

Planuojant tokius tyrimus ir vertinant jų rezultatus, turi būti atsižvelgiama į naujausias mokslo žinias ir nustatytas gaires.

II.3A.4.2. **Poveikio žmonėms stebėjimai**

Pateikiama informacija, parodanti, ar veterinarinio vaisto farmakologiškai aktyvios medžiagos yra vartojamos kaip vaistai žmonių gydymui. Jei taip yra, pateikiama informacija apie bet kokią pastebėtą poveikį (įskaitant nepageidaujamą reakciją) žmonėms ir to poveikio priežastis; informacija turi būti tokia išsami, kad būtų galima įvertinti veterinarinio vaisto saugumą, ir, jei reikia, joje turi būti pateikti paskelbtų tyrimų rezultatai; be to, turėtų būti nurodytos priežastys, jeigu jos yra viešai prieinamos, jei veterinarinio vaistų sudedamosios dalys nebuvo naudotos ar jau nebenaudojamos kaip vaistas žmonėms.

II.3A.4.3. Atsparumo vystymasis ir susijusi rizika žmonėms

Šiame punkte aprašyti duomenų reikalavimai yra susiję su antibakterinėmis medžiagomis ir gali būti nevisiškai taikomi kitų rūšių antimikrobinėms medžiagoms (t. y. antivirusiniams vaistams, vaistams nuo grybelio ir vaistams nuo pirmuonių), nors iš esmės, kai reikia, reikalavimų gali būti laikomasi.

Šių vaistų atveju reikalingi duomenys apie galimą atsparių organizmų atsiradimą arba apie su veterinariniais vaistais susijusius žmogaus sveikatai svarbius atsparumo veiksnius. Šiuo požiūriu ypač svarbus tokio atsparumo vystymosi ir selekcijos mechanizmas. Kai reikia, pareiškėjas siūlo atsparumo veterinariniam vaistui, naudojamam numatyta paskirtimi, vystymosi ribojimo priemones.

Atsparumo vaistui naudojant jį tiksliniams gyvūnams klinikoje paskirtimi duomenys nagrinėjami pagal II.4A2 dalį. Prireikus pateikiama nuoroda į II.4A2 dalyje nurodytus duomenis.

1) Maistinių gyvūnų rizikos vertinimas apima:

- a) atsparių bakterijų arba atsparumo veiksnių, kurie gali būti siejami su žmonių ligomis (zoonotinėmis ir (arba) simbiotinėmis bakterijomis) ir kurie pasirenkami naudojant antimikrobinį veterinarinį vaistą tiksliniams gyvūnams gydyti, identifikavimą (pavojaus identifikavimą);
- b) tikimybę, kad naudojant nagrinėjamą veterinarinį vaistą iš tikslinių rūšių gyvūnų į aplinką pateks (-os) pavojinga (-os) medžiaga (-os);
- c) vėlesnio žmogaus sąlyčio su nustatyta (-omis) pavojinga (-omis) medžiaga (-omis) per maistą arba tiesioginio kontakto metu tikimybę ir su tuo susijusias pasekmes (neigiamą poveikį sveikatai) žmonių sveikatai. Gaires galima rasti VICH GL27 ir ES GL.

2) Gyvūnų augintinių rizikos žmonių ar visuomenės sveikatai nagrinėjimas apima:

- a) atsparių bakterijų arba atsparumo veiksnių, kurie gali būti siejami su žmonių ligomis ir kurie pasirenkami naudojant antimikrobinį veterinarinį vaistą tiksliniams gyvūnams gydyti, identifikavimą;
- b) zoonotinių ir simbiotinių bakterijų poveikio tikslinėms gyvūnų rūšims įvertinimą remiantis nagrinėjamo veterinarinio vaisto naudojimo sąlygomis;
- c) vėlesnio atsparumo antimikrobinėms medžiagoms poveikio žmonėms ir su tuo susijusių pasekmių žmonių sveikatai nagrinėjimą.

3) Atsižvelgiama į aplinkos atsparumą.**II.3A5. Naudotojo saugumas**

Šiame skirsnyje pateikiamas II.3A–II.3A4 dalyse nustatyto poveikio vertinimas ir jis susiejamas su vaisto poveikio žmonėms pobūdžiu ir mastu, siekiant pateikti atitinkamus perspėjimus naudotojui ir kitas rizikos mažinimo priemones.

Naudotojų saugos klausimas sprendžiamas vadovaujantis Veterinarinių vaistų komiteto (CVMP) gairėmis.

II.3A6. Rizikos aplinkai vertinimas

- 1) Rizikos aplinkai vertinimas atliekamas siekiant įvertinti galimą kenksmingą poveikį, kurį aplinkai gali turėti veterinarinio vaisto naudojimas, ir nustatyti tokio poveikio riziką. Šio vertinimo metu taip pat nustatomos visos atsargumo priemonės, kurių gali reikėti mažinant tokią riziką.
- 2) Šį vertinimą sudaro du etapai. Pirmasis etapas yra privalomas visais atvejais. Išsami informacija apie vertinimą pateikiama pagal Agentūros paskelbtas gaires. Jame nurodomas galimas vaisto poveikis aplinkai ir su tokiu poveikiu susijęs rizikos lygis, pirmiausia atsižvelgiant į šiuos aspektus:
 - a) tikslines gyvūnų rūšis ir pasiūlytas naudojimo ypatybes;
 - b) įvedimo į organizmą būdą, ypač jei yra galimybė imunologiniam veterinariniam vaistui patekti tiesiai į ekosistemas;

- c) galimą vaisto, jo veikliųjų medžiagų ar metabolitų ekskreciją į aplinką per tuos gyvūnus, kuriems buvo duoti vaistai; apie jų kaupimąsi tokiuose ekskretuose;
- d) nepanaudoto veterinarinio vaisto ar kitų atliekų naikinimą.

- 3) Antruoju etapu atliekami tolesni specialūs tyrimai dėl to, kas vyksta su vaistu, ir dėl jo poveikio, visų pirma ekosistemoms, laikantis Agentūros paskelbtų gairių. Atsižvelgiama į vaisto poveikio aplinkai mastą ir turimą informaciją apie atitinkamos (-ų) medžiagos (-ų), įskaitant metabolitus, kurios (-ių) keliama rizika yra nustatyta, fizikines ir chemines, farmakologines ir (arba) toksikologines savybes, kuri buvo gauta atliekant kitus pagal šį reglamentą reikalingus testus ir tyrimus.
- 4) Vaisto, skirto maistinių gyvūnų rūšims, patvarios, bioakumuliacinės ir toksiškos (PBT) arba labai patvarios ir didelės bioakumuliacijos (vPvB) medžiagos klasifikuojamos pagal Europos Parlamento ir Tarybos reglamento (EB) Nr. 1907/2006 ⁽⁶⁾ (REACH reglamento) XIII priedo kriterijus ir įvertinamos pagal Agentūros paskelbtas PBT ir vPvB medžiagų veterinariniuose vaistuose vertinimo gaires.

II.3B. **Liekanų tyrimai**

- 1) Šiame punkte taikomos Reglamento (EB) Nr. 470/2009 apibrėžtys.
- 2) Liekanų iš valgomų audinių ar kiaušinių, pieno ir medaus (vaško, jei taikoma), gautų iš gydytų gyvūnų, pasišalinimo tyrimo tikslas yra nustatyti kokiomis sąlygomis ir koku mastu liekanos gali išlikti iš šių gyvūnų pagamintuose maisto produktuose. Be to, tyrimais turi būti įmanoma nustatyti išlauką.
- 3) Tais atvejais, kai veterinarinis vaistas numatytas maistiniams gyvūnams, liekanoms skirtuose dokumentuose turi būti nurodyta:
 - a) koku mastu ir kaip ilgai veterinarinio vaisto ar jo metabolitų liekanų išlieka gydytų gyvūnų valgomuose audiniuose ar iš jų gautuose piene, kiaušiniuose ir (arba) meduje (vaške, jei taikoma);
 - b) kad, siekiant išvengti pavojaus, kuris kiltų vartojant iš gydyto gyvūno pagamintus maisto produktus, įmanoma nustatyti realią vaisto išlauką, kurios galima laikytis įprastomis ūkininkavimo sąlygomis;
 - c) kad analitiniai metodai, kuriais buvo tiriamas liekanų pasišalinimas, yra patvirtinti kaip pakankami būtinai garantijai, kad pateikti duomenys apie liekanas yra tinkami išlaukai apskaičiuoti, suteikti.

II.3B1. **Vaisto identifikavimas**

Pateikiamas tyrime naudoto veterinarinio (-ių) vaisto (-ų) identifikavimo aprašymas, įskaitant:

- a) sudėtį;
- b) atitinkamos (-ų) partijos (-ų) fizikinių ir cheminių tyrimų (potencijos ir grynumo) rezultatus;
- c) partijos identifikaciją.

II.3B2. **Liekanų pasišalinimas (metabolizmas ir liekanų kinetika)**

- 1) Šių tyrimų, kuriais matuojamas liekanų kiekis tiksliniame gyvūne po paskutinio veterinarinio vaisto įvedimo į organizmą, tikslas – nustatyti išlauką, būtiną siekiant užtikrinti, kad maisto produktuose, pagamintuose iš gydytų gyvūnų, nebūtų liekanų, galinčių kelti pavojų vartotojams.

⁽⁶⁾ 2006 m. gruodžio 18 d. Europos Parlamento ir Tarybos reglamentas (EB) Nr. 1907/2006 dėl cheminių medžiagų registracijos, įvertinimo, autorizacijos ir apribojimų (REACH), įsteigiantis Europos cheminių medžiagų agentūrą, iš dalies keičiantis Direktyvą 1999/45/EB bei panaikinant Tarybos reglamentą (EEB) Nr. 793/93, Komisijos reglamentą (EB) Nr. 1488/94, Tarybos direktyvą 76/769/EEB ir Komisijos direktyvas 91/155/EEB, 93/67/EEB, 93/105/EB bei 2000/21/EB (OL L 396, 2006 12 30, p. 1).

- 2) Pranešama apie esamą veterinarinio vaisto sudedamųjų dalių DLK atitinkamose tikslinėse gyvūnų rūšyse.
- 3) Liekanų kiekiai nustatomi pakankamu laiko momentų skaičiumi po to, kai tiriami gyvūnai gauna galutinę veterinarinio vaisto dozę. Tyrimai su žinduoliais ir paukščiais atliekami pagal VICH GL48 ir kitas atitinkamas gaires. Liekanų meduje tyrimai atliekami pagal VICH GL56, o liekanų pasišalinimo tyrimai su vandens gyvūnų rūšimis atliekami pagal VICH GL57.
- 4) Remiantis vertinimu, išnagrinėjamas siūlomos išlaukos pagrindimas.

II.3B3. **Liekanų tyrimo analitinis metodas**

Liekanų pasišalinimo tyrimas (tyrimai), analitinis (-iai) metodas (-ai) ir jo (-ų) tinkamumo patvirtinimas atliekami pagal VICH GL49.

Siūlomu analitiniu metodu atsižvelgiama į mokslo ir technikos žinių lygį paraiškos pateikimo metu.

II.4. **4 dalis. Veiksmingumo dokumentai (ikiklinikiniai ir klinikiniai tyrimai)**

II.4A. **Ikiklinikiniai tyrimai**

Ikiklinikiniais tyrimais siekiama ištirti tikslinių gyvūnų saugumą ir vaisto veiksmingumą, jie taip pat reikalingi vaisto farmakologiniam aktyvumui, farmakokinetinėms savybėms, dozei ir intervalams tarp dozių, atsparumui (jei taikoma) ir tikslinių gyvūnų vaisto toleravimui nustatyti.

II.4A1. **Farmakologija**

II.4A.1.1. **Farmakodinamika**

- 1) Apibūdinamas veterinariniame vaiste esančios (-ių) veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) farmakodinaminis poveikis.
- 2) Tinkamai aprašomas veikimo būdas ir farmakologinis poveikis, kuriais grindžiamas rekomenduojamas praktinis taikymas, įskaitant antrinį poveikį (jei toks yra). Paprastai ištiriamas poveikis pagrindinėms organizmo funkcijoms. Rezultatai išreiškiami kiekybiškai (pavyzdžiui, naudojant dozės ir poveikio kreives ir (arba) laiko ir poveikio kreives), o, kai įmanoma, palyginami su duomenimis apie medžiagą, kurios aktyvumas gerai žinomas (nustačius, kad veiklioji medžiaga yra aktyvesnė, turi būti įrodytas skirtumas ir pateiktas statistinis patikimumo vertinimas).
- 3) Tiriamas bet koks kitų vaisto charakteristikų, kaip antai įvedimo į organizmą būdo ar formuluotės, poveikis veikliosios medžiagos farmakologiniam aktyvumui.
- 4) Tyrimų eksperimentiniai metodai, jei jie nėra standartiniai, aprašomi taip, kad juos būtų galima pakartoti ir įrodyti jų patikimumą. Eksperimentų rezultatai išdėstomi aiškiai ir pateikiami visų statistinių palyginimų rezultatai.
- 5) Turi būti aprašytas bet koks kiekybinis poveikio pasikeitimas dėl pakartotinio veterinarinio vaisto įvedimo į organizmą, išskyrus atvejus, kai pateikiama pagrįstų priežasčių to nedaryti.

II.4A.1.2. **Farmakokinetika**

- 1) Pagrindiniai farmakokinetiniai duomenys apie veikliąją medžiagą reikalingi vertinant tikslinių gyvūnų saugumą ir veterinarinio vaisto veiksmingumą tikslinėms rūšims, ypač jei tai nauja medžiaga ar formuluotė.
- 2) Farmakokinetikos tyrimų su tikslinių rūšių gyvūnais tikslai gali būti skirstomi į keturias pagrindines grupes:

- a) į formuluotę įeinančios veikliosios medžiagos pagrindinių farmakokinetinių savybių (t. y. absorbcijos, pasiskirstymo, metabolizmo ir ekskrecijos) apibūdinimas;
 - b) šių pagrindinių farmakokinetinių savybių naudojimas tiriant ryšį tarp veterinarinio vaisto dozavimo, koncentracijos plazmoje ir audiniuose laikui bėgant ir farmakologinio, terapinio ar toksinio poveikio;
 - c) jei būtina, atskirų tikslinių rūšių gyvūnų farmakokinetinių parametrų palyginimas ir galimų skirtumų tarp rūšių, kurie turi poveikį tikslinio gyvūno saugumui ir veterinarinio vaisto veiksmingumui, nagrinėjimas;
 - d) jei būtina, biologinio įsisavinamumo palyginimas, kad būtų galima susieti įvairių vaistų, farmacinių formų, stiprumo ar įvedimo į organizmą būdų saugumo ir veiksmingumo informaciją, arba gamybos ar sudėties pokyčių poveikio palyginimas.
- 3) Farmakokinetikos tyrimai su tikslinių rūšių gyvūnais paprastai reikalingi kaip papildomi tyrimai greta farmakodinaminių tyrimų siekiant nustatyti saugų ir veiksmingą dozavimo būdą (įvedimo į organizmą būdas ir vieta, dozė, dozavimo intervalas, įvedimų į organizmą skaičius ir kt.). Gali būti reikalingi papildomi farmakokinetikos tyrimai dozavimui pagal populiacijos kintamus rodiklius nustatyti.
- 4) Jeigu farmakokinetikos tyrimų duomenys pateikiami pagal dokumentų rinkinio 3 dalį, į tokius tyrimų duomenis gali būti daroma nuoroda. Dėl fiksuotų derinių žr. IV skirsnį.

II.4A2. Atsparumo vystymasis ir susijusi rizika gyvūnams

- 1) Pateikiama atitinkamų veterinarinių vaistų (pavyzdžiui, antimikrobinių vaistų, antiparazitinių vaistų) esamo atsparumo (jei taikoma) ir klinikinę svarbą turinčio galimo atsparumo atsiradimo, susijusio su nurodyta tikslinių gyvūnų rūšių indikacija, informacija. Jei įmanoma, pateikiama informacija apie atsparumo mechanizmą (-us), molekulinį genetinį atsparumo pagrindą ir atsparumo veiksnių perdavimo spartą. Kai reikia, pateikiama informacija apie susietąjį ir kryžminį atsparumą. Pareiškėjas siūlo klinikinės svarbos organizmų atsparumo veterinariniam vaistui, naudojamam numatyta paskirtimi, vystymosi ribojimo priemones.
- 2) Atsparumas, susijęs su pavojumi žmonėms, nagrinėjamas pagal II.3A4 dalies 3 punktą. Prireikus pateikiama nuoroda į II.3A4 dalies 3 punkte nurodytus duomenis.

II.4A3. Dozės nustatymas ir patvirtinimas

Pateikiami atitinkami duomenys siūlomai dozei, dozavimo intervalui, gydymo trukmei ir bet kokiam laiko intervalui iki pakartotinio gydymo pagrįsti.

Lauko sąlygomis atliekamų tyrimų atveju pateikiama atitinkama informacija, kaip nurodyta II.4B dalyje, išskyrus tinkami pagrįstus atvejus.

II.4A4. Tikslinių rūšių gyvūnų vaisto toleravimas

Su tikslinių rūšių gyvūnais tiriamas veterinarinio vaisto vietinis ir sisteminis toleravimas. Tikslinių gyvūnų saugumo tyrimų tikslas yra apibūdinti netoleravimo požymius ir nustatyti tinkamą saugumo atsargą naudojant rekomenduojamą (-us) įvedimo į organizmą būdą (-us). Tai gali būti pasiekta didinant dozę ir (arba) ilginant gydymo trukmę. Tyrimo ataskaitoje (-ose) pateikiama išsami informacija apie numatomą farmakologinį poveikį ir visas nepageidaujamas reakcijas. Tikslinių gyvūnų saugumo tyrimai atliekami laikantis Tarptautinio bendradarbiavimo dėl veterinarinių vaistų registracijai taikomų techninių reikalavimų suderinimo (toliau – VICH) grupės tarptautinių gairių ir Agentūros paskelbtų atitinkamų gairių. Kiti ikiklinikiniai tyrimai, įskaitant 3 dalyje nurodytus tyrimus, ir klinikiniai tyrimai kartu su atitinkama paskelbtos literatūros informacija taip pat gali suteikti informacijos apie tikslinių rūšių saugumą. Čia įtraukiami tikslinių gyvūnų rūšių toksiškumo vystymuisi tyrimai, o jų santrauka pateikiama dokumentų rinkinio 3 dalyje.

II.4B. Klinikiniai tyrimai**II.4B1. Bendrieji principai**

- 1) Klinikiniai tyrimai rengiami, atliekami ir apie juos pranešama tinkamai atsižvelgiant į VICH tarptautines geros klinikinės praktikos gaires ir atitinkamas Agentūros paskelbtas gaires. Į klinikinių tyrimų, atliktų už Sąjungos ribų, duomenis vertinant paraišką gauti rinkodaros leidimą gali būti atsižvelgiama tik tuo atveju, jei tie duomenys pakankamai tipiškai Sąjungos padėčiai.
- 2) Eksperimentiniai duomenys, pvz., tiriamieji ir (arba) bandomieji tyrimai, arba ne eksperimentinių metodų rezultatai patvirtinami klinikiniais tyrimais, nebent būtų pagrįsta kitaip.
- 3) Klinikinių tyrimų tikslas – lauko sąlygomis ištirti veterinarinio vaisto saugumą ir veiksmingumą tiksliniams gyvūnams įprastomis gyvulininkystės sąlygomis ir (arba) vykdant gerą veterinarijos praktiką. Jais įrodomas veterinarinio vaisto poveikis, jį panaudojus numatytai tikslinei gyvūnų rūšiai, taikant siūlomą dozavimo režimą ir siūlomą (-us) įvedimo būdą (-us). Tyrimo planu siekiama pagrįsti indikacijas ir atsižvelgti į kontraindikacijas pagal gyvūnų rūšį, amžių, veislę ir lytį, veterinarinio vaisto naudojimo instrukcijas ir galimas nepageidaujamas reakcijas.
- 4) Visi veterinarinių vaistų klinikiniai tyrimai atliekami pagal išsamų tyrimų protokolą.
- 5) Jei preparatus numatoma naudoti Sąjungos veterinariniuose klinikiniuose tyrimuose, etiketėje aiškiai ir nenutrūkinamai užrašoma: „Tik veterinariniams klinikiniams tyrimams“.
- 6) Klinikiniai tyrimai atliekami naudojant kontrolinius gyvūnus (kontroliuojami klinikiniai tyrimai), nebent būtų pagrįsta kitaip. Su nauju vaistu gauti veiksmingumo tyrimo rezultatai lyginami su tokiais pat tikslinių rūšių gyvūnų, kurie gavo veterinarinį vaistą, kuriam Sąjungoje suteiktas leidimas, kurio veiksmingumas yra priimtinas ir kurio siūloma (-os) indikacija (-os) yra patvirtinta (-os) naudoti tos pačios tikslinės rūšies gyvūnams gydyti, tyrimų, placebo arba neskiriant gydymo tyrimų duomenimis. Pateikiami visi gauti teigiami ar neigiami rezultatai.
- 7) Klinikinių tyrimų planavimo, analizės ir vertinimo protokoluose naudojami pagal atitinkamas Agentūros paskelbtas gaires nustatyti statistikos principai, nebent būtų pagrįsta elgtis kitaip.

II.4B2. Dokumentai**II.4B2.1. Ikiklinikinių tyrimų rezultatai**

Pagal galimybes reikia pateikti duomenis apie šių tyrimų rezultatus:

- 1) įrodančių farmakologinį aktyvumą, įskaitant tyrimus, įrodančius farmakodinaminčius mechanizmus, sukeliančius terapinį efektą, ir tyrimus, parodančius pagrindinius farmakokinetikos duomenis;
- 2) atsparumo testų ir tyrimų, jei taikoma;
- 3) parodančių tikslinių gyvūnų saugumą;
- 4) nustatančių ir patvirtinančių dozę (įskaitant dozės intervalą, gydymo trukmę ir bet kokią laiko intervalą iki pakartotinio gydymo).

Jei atliekant testus gaunami netikėti rezultatai, tie rezultatai išsamiai aprašomi. Bet koks duomenų praleidimas pagrindžiamas. Visas ikiklinikinių tyrimų ataskaitas sudaro šios dalys:

- a) santrauka;
- b) tyrimo protokolai;
- c) išsamus tikslų, plano ir atlikimo aprašymas, įtraukiant taikytus metodus, naudotą įrangą ir medžiagas, gyvūnų rūšį, amžių, svorį, lytį, skaičių, veislę ar padermę, gyvūnų identifikavimą, dozę, įvedimo į organizmą būdą ir laiką;

- d) statistinė rezultatų analizė, jeigu taikoma;
- e) objektyvus gautų tyrimų rezultatų aptarimas, pagal kurį galima spręsti apie veterinarinio vaisto saugumą ir veiksmingumą tiksliniam gyvūnui.

II.4B2.2. **Klinikinių tyrimų rezultatai**

Kiekvieno tyrėjo duomenys pateikiami klinikinių stebėjimų registracijos lapuose: atskiruose, atliekant individualų gydymą, ir bendruose, atliekant grupinį gydymą.

Rinkodaros leidimo turėtojas turi imtis visų būtinų priemonių, kad originalūs pirminiai dokumentai, kurie yra pateiktų duomenų pagrindas, būtų saugomi mažiausiai penkerius metus po to, kai veterinarinio vaisto leidimas daugiau nebeišduodamas.

Kiekvieno klinikinio tyrimo atveju klinikiniai stebėjimai ir jų rezultatai apibendrinami tyrimų santraukoje, kurioje nurodomas visų pirma:

- a) kontrolinių ir tiriamų gyvūnų skaičius, individualiai ar grupėmis gydytų gyvūnų skaičius, pasiskirstymas pagal rūšį, veislę ar padermę, amžių ir lytį;
- b) skaičius gyvūnų, su kuriais tyrimas buvo nutrauktas prieš laiką, taip pat šio nutraukimo priežastys;
- c) patikslinimas, ar kontroliniai gyvūnai:
 - i) nebuvo gydomi;
 - ii) gavo placebą arba
 - iii) gavo kitą veterinarinį vaistą, kuriam Sąjungoje suteiktas leidimas, kurio veiksmingumas yra priimtinas ir kurio siūloma (-os) indikacija (-os) yra patvirtinta (-os) naudoti tos pačios tikslinės rūšies gyvūnams gydyti;
 - iv) gavo tą pačią tiriamą veikliąją medžiagą, kuri yra kitos formuluotės vaiste, arba įvesta į organizmą kitu būdu;
- d) nustatytų nepageidaujamų reakcijų dažnumas;
- e) poveikio gyvūnų produktyvumui stebėjimai, jeigu reikia;
- f) duomenys apie tiriamus gyvūnus, kuriems dėl amžiaus, auginimo, šėrimo metodo ar jų paskirties gali padidėti rizika arba kurie dėl fiziologinės būklės ar patologijos reikalauja ypatingo dėmesio;
- g) statistinis rezultatų vertinimas.

Pagrindinis tyrėjas pagal tyrimų duomenis pateikia bendrąsias išvadas dėl veterinarinio vaisto saugumo ir veiksmingumo pasiūlytomis naudojimo sąlygomis, visų pirma pateikia visą informaciją, susijusią su indikacijomis ir kontraindikacijomis, dozavimu ir vidutine gydymo trukme, o prireikus nurodo visas nustatytas sąveikas su kitais veterinariniais vaistais ar pašarų priedais, atsargumo priemonės gydymo metu ir pastebėtus klinikinius perdozavimo požymius.

III SKIRSNIS

BIOLOGINIŲ VETERINARINIŲ VAISTŲ REIKALAVIMAI

Nepažeidžiant Sąjungos teisės aktuose nustatytų konkrečių infekcinių gyvūnų ligų kontrolės ir likvidavimo specialiųjų reikalavimų, biologiniams veterinariniams vaistams taikomi šie reikalavimai, išskyrus atvejus, kai vaistai skirti naudoti kai kurių rūšių gyvūnams ar pagal specifines indikacijas, kaip nurodyta IV ir V skirsniuose ir atitinkamose gairėse.

IIIa SKIRSNIS

BIOLOGINIŲ VETERINARINIŲ VAISTŲ, IŠSKYRUS IMUNOLOGINIUS VETERINARINIUS VAISTUS, REIKALAVIMAI

Toliau nurodyti reikalavimai taikomi 4 straipsnio 6 dalyje apibrėžtiems biologiniams veterinariniams vaistams, išskyrus 4 straipsnio 5 dalyje apibrėžtus vaistus arba atvejus, kai IV skirsnyje nustatyta kitaip.

Šiame skirsnyje nustatytų reikalavimų leidžiama laikytis lanksčiai, tačiau bet kokie nukrypimai nuo šio priedo reikalavimų turi būti moksliskai pateisinti ir pagrįsti konkrečiomis biologinio vaisto savybėmis. Atsižvelgiant į vaisto pobūdį, be išvardytos informacijos, kurią reikalaujama pateikti šiame skirsnyje, gali prireikti ir konkrečių medžiagų saugumo duomenų.

IIIa.1. 1 dalis. Dokumentų rinkinio santrauka

Žr. I skirsnį.

IIIa.2. 2 dalis. Kokybės dokumentai (fizikiniai ir cheminiai, biologiniai ar mikrobiologiniai duomenys)**IIIa.2A. Produkto aprašymas****IIIa.2A1. Kokybinė ir kiekybinė sudėtis**

- 1) Nurodoma biologinio veterinarinio vaisto kokybinė ir kiekybinė sudėtis. Šiame skirsnyje pateikiama informacija apie:
 - a) veikliąją (-ąsias) medžiagą (-as);
 - b) pagalbinių medžiagų, nepaisant jų kilmės ir naudojamo kiekio, sudedamąją (-ąsias) dalį (-is), įskaitant adjuvantus, konservantus, stabilizatorius, tirštiklius, emulsiklius, dažiklius, skonį ir kvapą suteikiančias medžiagas, žymenis ir kt.;
 - c) sudėtį, t. y. visų dozės sudedamųjų dalių sąrašą ir jų kiekį mato vienetu (įskaitant perteklių, jei yra), sudedamųjų dalių funkciją ir nuorodą į jų kokybės standartus (pavyzdžiui, kompendinius straipsnius arba gamintojo specifikacijas);
 - d) pridedamą (-us) tirpiklį (-ius) tirpinimui;
 - e) dozei ir pridedamiems tirpikliams bei prietaisams naudojamos talpyklės ir jos dangtelio tipą, jei taikoma. Jeigu prietaisas nėra tiekiamas kartu su biologiniu veterinariniu vaistu, pateikiama atitinkama informacija apie prietaisą.
- 2) Pateikiant visų veterinarinio vaisto veikliųjų medžiagų ir pagalbinių medžiagų kiekybinę sudėtį, priklausomai nuo farmacinės formos, būtina nurodyti kiekvienos veikliosios medžiagos ir pagalbinės medžiagos masę arba biologinio aktyvumo vienetų skaičių dozuotėje arba masės ar tūrio vienetu.
- 3) Kai įmanoma, nurodomas biologinis aktyvumas vienetais masės ar tūrio vienetu. Esant nustatytam tarptautiniam biologinio aktyvumo vienetui, būtina jį taikyti, nebent pagrįsta elgtis kitaip. Jeigu tarptautinis biologinio aktyvumo vienetas nėra nustatytas, biologinio aktyvumo sutartiniai vienetai išreiškiami taip, kad teikiama informacija būtų vienareikšmė ir apibūdintų medžiagų veiklumą; kur įmanoma, naudojami Europos farmakopėjos vienetai.
- 4) „Iprastinė terminija“, vartojama aprašant sudedamąsias biologinio veterinarinio vaisto dalis, neatsižvelgiant į kitų 8 straipsnio nuostatų taikymą, yra:
 - a) aprašant medžiagas, nurodytas Europos farmakopėjoje, ar, jei jos nėra, vienos iš valstybių narių farmakopėjoje – pagrindinis straipsnio pavadinimas, kuris yra privalomas aprašant visas šias medžiagas, ir nuorodos į atitinkamą farmakopėją;

- b) kai aprašomos kitos medžiagos – INN, rekomenduotas PSO; prie šio pavadinimo gali būti pridėtas kitas nepatentuotas pavadinimas arba, tokių nesant, tikslus mokslinis pavadinimas; medžiagoms, neturinčioms tarptautinio nepatentinio pavadinimo arba tikslaus mokslinio pavadinimo, apibūdinti naudojamas jų gamybos būdo ir medžiagų, iš kurių jos pagamintos, aprašymas pridedant, jei reikia, bet kokią papildomą informaciją;
- c) aprašant dažiklius – „E“ kodas, priskirtas pagal Direktyvą 2009/35/EB.

IIIa.2A2. **Vaisto kūrimas**

Pateikiamas paaiškinimas, nurodant ne mažiau išsamią informaciją nei:

- a) sudėties pasirinkimas ir sudedamųjų dalių pasirinkimas, ypač atsižvelgiant į jų numatomas funkcijas ir atitinkamas koncentracijas;
- b) pagrindžiamas konservanto įtraukimas į sudėtį;
- c) pirminės pakuotės ir talpyklės bei jos uždarymo sistemos, naudojamos gatavam vaistui laikyti ir naudoti, tinkamumas. Pateikiami duomenys apie gatavo vaisto ir pirminės pakuotės sąveiką visais atvejais, kai tokio pobūdžio riziką galima numatyti, ypač jei kalbama apie injekcinius preparatus;
- d) mikrobiologinės savybės (mikrobiologinis grynumas ir antimikrobinis aktyvumas) ir naudojimo instrukcijos;
- e) galima tolesnė pakuotė, išorinė pakuotė, jei reikia;
- f) siūlomi pakuočių dydžiai, susiję su siūlomu įvedimo į organizmą būdu, dozavimas ir tikslinės rūšys;
- g) bet koks perteklius formuluotėje, kad galiojimo laiko pabaigoje būtų užtikrinta minimali potencija, pateikiant pagrindimą;
- h) veikliosios medžiagos ir gatavo produkto gamybos proceso pasirinkimas;
- i) aptariami gamybos proceso (-ų), naudojamo (-ų) klinikiniuose tyrimuose naudojamoms partijoms gaminti, ir paraiškoje gauti rinkodaros leidimą aprašyto proceso skirtumai;
- j) kai dozavimo prietaisas pateikiamas kartu su gatavu vaistu, įrodomas dozės (-ių) tikslumas;
- k) kai skiriant gatavą vaistą rekomenduojama atlikti papildomą tyrimą (pvz., diagnostinį tyrimą), pateikiama atitinkama informacija apie tyrimą.
- l) Šis paaiškinimas grindžiamas vaisto kūrimo moksliniais duomenimis.

IIIa.2A3. **Charakterizavimas**

IIIa.2A3.1. **Struktūros ir kitų charakteristikų išaiškinimas**

- 1) Biotechnologinės ar biologinės medžiagos charakterizavimas (įskaitant fizikinių ir cheminių savybių, biologinio aktyvumo, imunocheminių savybių, grynumo ir priemaišų nustatymą) naudojant tinkamus metodus yra būtinas, kad būtų galima nustatyti tinkamą specifikaciją. Nuoroda tik į literatūroje pateiktus duomenis yra nepriimtina, išskyrus atvejus, kai tai pagrindžiama ankstesnėmis panašių molekulių žiniomis apie pakeitimus, kurie nekelia pavojaus saugumui. Tinkamas charakterizavimas atliekamas kūrimo etape ir, jei reikia, įvykus reikšmingiems proceso pokyčiams.
- 2) Pateikiama visa turima svarbi informacija apie pirminę, antrinę ir aukštesnės eilės struktūrą, įskaitant potransliacinius (pavyzdžiui, glikoformų) pakeitimus ir kitus veikliosios medžiagos pakeitimus.
- 3) Pateikiama išsami informacija apie biologinį aktyvumą (t. y. konkretų vaisto gebėjimą ar pajėgumą pasiekti apibrėžtą biologinį poveikį). Paprastai biologinis aktyvumas nustatomas arba įvertinamas taikant atitinkamą, patikimą ir tinkamą metodą. Tokios analizės nebuvimas pagrindžiamas. Pripažįstama, kad charakterizavimo duomenų apimtis kūrimo metu didės.

- 4) Pateikiamas charakterizavimo metu naudotų metodų pasirinkimo pagrindimas ir pagrindžiamas jų tinkamumas.

IIIa.2A3.2. **Priemaišos**

- 1) Nagrinėjamos su procesu susijusios priemaišos (pavyzdžiui, priimančiųjų ląstelių baltymai, priimančiųjų ląstelių DNR, terpės liekanos, kolonėlės išplovos) ir su vaistu susijusios priemaišos (pavyzdžiui, prekursoriai, skilusios formos, skilimo produktai, agregatai). Pateikiama kiekybinė informacija apie priemaišas, įskaitant didžiausią dozės kiekį. Tam tikrų su procesu susijusių priemaišų (pavyzdžiui, priešpučių) atveju gali būti pagrįstas klirenso įvertinimas.
- 2) Jeigu apie tam tikras priemaišas pateikiami tik kokybiniai duomenys, tai pagrindžiama.

IIIa.2B. **Gamybos metodo aprašymas**

- 1) Gamybos metodo aprašymas, pridedamas prie paraiškos gauti rinkodaros leidimą, vadovaujantis 8 straipsniu, turi būti toks, kad suteiktų pakankamai informacijos apie atliktas operacijas.
- 2) Pateikiamas (-i) kiekvieno gamintojo, tarp jų ir dirbančių pagal sutartis, pavadinimas (-ai), adresas (-ai) ir atsakomybės sritys, kiekviena siūloma gamybos vieta ir įrenginiai, reikalingi partijos gamybai, tyrimams ir išleidimui.
- 3) Gamybos proceso aprašyme nurodyta bent tokia informacija:
 - a) įvairūs gamybos etapai, įskaitant veikliosios medžiagos gamybą ir gryninimo etapų aprašymą;
 - b) pateikiama visų nuoseklių etapų proceso schema, kad būtų galima spręsti apie galimybę tiksliai pakartoti gamybos procedūrą ir gatavo vaisto keliamą riziką ar žalingą poveikį, pvz., mikrobiologinį užterštumą;
 - c) gaminant nenutrūkstamai – tokia informacija, iš kurios galima spręsti apie visų gatavo vaisto partijų vienodumą ir homogeniškumą. Pateikiama informacija apie tai, kaip apibrėžiama partija, ir apie komercinį (-ius) partijos (-ų) dydį (-ius);
 - d) visų atitinkamuose etapuose naudotų medžiagų sąrašas, įskaitant tas, kurių negalima dar kartą panaudoti gamybos procese;
 - e) išsami informacija apie kiekybinį visų maišomų medžiagų santykį, įskaitant tipinį gamybos partijos pavyzdį;
 - f) proceso kontrolės priemonių sąrašas, įskaitant gamybos etapą, kuriame jos taikomos, ir priimtumo kriterijus;
 - g) dėl sterilių produktų, kai naudojamos ne farmakopėjos sterilizacijos sąlygos, išsamus taikomų sterilizacijos procesų ir (arba) aseptinių procedūrų aprašymas.
- 4) Pateikiamas svarbiausių etapų ir svarbiausių analizės rezultatų, naudotų gamybos procese (pavyzdžiui, sterilizavimo proceso arba aseptinio apdoravimo ar užpildymo patvirtinimo), apibūdinimas, dokumentacija ir patvirtinimo ir (arba) vertinimo tyrimų rezultatai, o viso gamybos proceso patvirtinimas įrodomas pateikiant trijų iš eilės einančių partijų, pagamintų taikant aprašytą metodą, rezultatus.

IIIa.2C. **Pradinių medžiagų gamyba ir kontrolė**

- 1) Šiame punkte pradinėmis medžiagomis vadinami visi komponentai, įskaitant veikliąsias medžiagas, naudojamas imunologiniam veterinariniam vaistui gaminti. Auginimo terpė, naudojama veikliosioms medžiagoms gaminti, laikoma viena pradine medžiaga.
- 2) Informacija apie kokybinę ir kiekybinę sudėtį pateikiama, jeigu valdžios institucijos mano, kad tokia informacija yra susijusi su gatavo vaisto kokybe arba bet koku galimu jo keliamu pavojumi.

- 3) Jei toms auginimo terpėms ruošti naudojamos gyvūninės kilmės medžiagos, turi būti įtrauktos naudotos gyvūnų rūšys ir audiniai ir įrodoma atitiktis atitinkamiems Europos farmakopėjos straipsniams, įskaitant bendruosius straipsnius ir bendruosius skyrius.
- 4) Pareiškėjas pateikia dokumentus, kuriais įrodoma, kad pradinės medžiagos, įskaitant sėjines medžiagas, darbinės ląstelių kultūras, serumo partijas ir kitas medžiagas, gautas iš tų rūšių gyvūnų, kurios yra susijusios su USE perdavimu ir veterinarinio vaisto gamyba, atitinka „Rekomendacijų dėl gyvūnų spongiforminių encefalopatijų sukėlėjų plitimo per žmonėms skirtus ar veterinarinius vaistus rizikos mažinimo“ reikalavimus ir atitinkamo Europos farmakopėjos straipsnio reikalavimus.
- 5) Atitiktį įrodyti gali būti naudojami Europos vaistų ir sveikatos priežiūros kokybės direktorato išduoti tinkamumo sertifikatai su nuoroda į atitinkamą Europos farmakopėjos straipsnį.
- 6) Dokumentų rinkinyje pateikiamos specifikacijos, informacija apie visų pradinių medžiagų partijų kokybės kontrolei reikalingus atlikti tyrimus ir visų naudotų sudedamųjų dalių partijos tyrimo rezultatus, laikantis šių nuostatų.
- 7) Norint įrodyti atitiktį nurodytai specifikacijai pateikiami pradinių medžiagų analizės sertifikatai.
- 8) Dažikliai visais atvejais atitinka Tarybos direktyvos 2009/35/EB nuostatas.
- 9) Antibiotikai gamybos metu ir konservantai naudojami laikantis Europos farmakopėjos reikalavimų.
- 10) Naujų pagalbinių medžiagų, t. y. Sąjungoje pirmą kartą veterinarinio vaisto gamybai arba naujam įvedimo būdui naudojamos (-ų) pagalbinės (-ių) vaistą sudarančios (-ių) medžiagos (-ų), gamybos, charakterizavimo ir kontrolės duomenys pateikiami kartu su nuorodomis į pagalbinius saugumo duomenis, tiek ikiklinikinius, tiek ir klinikinius. Jeigu tai dažikliai, atitiktis deklaracijos laikomos pakankamomis, kaip nurodyta II.2C2 dalies 3 ir 4 punktuose.

IIIa.2C1. Į farmakopėjas įrašytos pradinės medžiagos

- 1) Taikomi visų pradinių medžiagų straipsniai, esantys Europos farmakopėjoje, nebent pateikiamas tinkamas pagrindimas.
- 2) Jeigu pradinių medžiagų Europos farmakopėjoje nėra, kiekviena valstybė narė, jei vaistai gaminami jos teritorijoje, gali reikalauti laikytis tos valstybės narės nacionalinės farmakopėjos.
- 3) Analizės metodų aprašyti nereikia, pakanka tik pateikti tikslią nuorodą į farmakopėjos straipsnį.
- 4) Kiekvienos pradinių medžiagų gamybinės partijos įprasti tyrimai turėtų būti tokie, kaip nurodyta paraiškoje gauti rinkodaros leidimą. Jei atliekami kiti tyrimai, nenurodyti farmakopėjoje, pateikiami įrodymai, kad pradinės medžiagos atitinka farmakopėjoje nurodytus reikalavimus.
- 5) Kai Europos farmakopėjos ar valstybės narės farmakopėjos straipsnio specifikacijos ar kitų nuostatų nepakanka medžiagos kokybei garantuoti, kompetentingos institucijos gali reikalauti iš asmens, pateikusio prašymą dėl rinkodaros leidimo, pateikti išsamesnių duomenų. Apie manomus nepakankamus duomenis informuojamos už atitinkamą farmakopėją atsakingos institucijos.

IIIa.2C2. Į farmakopėją neįrašytos pradinės medžiagos

IIIa.2C2.1. Biologinės kilmės pradinės medžiagos

- 1) Kai veterinariniams vaistams gaminti naudojamos pradinės medžiagos, gautos iš mikroorganizmų, augalinės ar gyvūninės kilmės audinių, žmonių ar gyvūnų ląstelių ar skysčių (įskaitant kraują), biotechnologinių ląstelių dariniių, turi būti aprašyta ir dokumentuota pradinių medžiagų kilmė, įskaitant geografinį regioną, ir istorija. Nurodoma gamybai naudojamų gyvūnų kilmė, bendra sveikatos būklė ir imunologinė būklė ir naudojami apibūrinę pradinių medžiagų mišiniai.

- 2) Pašalinių patogenų (bakterijų, mikoplazmos, grybų ir virusų) nebuvimas įrodomas laikantis Europos farmakopėjos reikalavimų dėl sėjinių medžiagų, įskaitant darbinės ląstelių kultūras ir serumų fondus, ir, jei įmanoma, pradinės medžiagas, iš kurių gaunami minėti produktai.
- 3) Apie visas biologinės kilmės medžiagas, naudojamas bet kuriame gamybos proceso etape, pateikiama informacija. Informacija apima gamybos strategiją, gryninimo ir inaktyvinimo procedūras kartu su jų patvirtinimu ir viso proceso metu taikomas kontrolės procedūras, skirtas užtikrinti gatavo vaisto kokybę, saugumą ir partijų nuoseklumą, taip pat išsamų visų kiekvienos medžiagos partijos užterštumo tyrimų aprašą. Pateikiami visi specialūs įspėjimai dėl pradinės medžiagos laikymo sąlygų ir, jei reikia, saugojimo laiko.
- 4) Naudojant gyvūninės arba žmogaus audinių kilmės pradinės medžiagas, apibūdinamos priemonės, užtikrinančios, kad vaistuose bus išvengta pašalinių patogenų. Jei aptinkama arba įtariama, kad yra pašalinių patogenų, atitinkama medžiaga pašalinama arba perdirbama, siekiant sumažinti jų buvimo riziką taikant patvirtintą apdorojimą. Jeigu po apdorojimo nustatomas ar įtariamas pašalinių medžiagų buvimas, tokia medžiaga naudojama tik jeigu papildomas medžiagos apdorojimas užtikrina pašalinių medžiagų pašalinimą ir (arba) inaktyvinimą; tokių pašalinių patogenų pašalinimas ir (arba) inaktyvinimas įrodomas.
- 5) Jei naudojamos darbinės ląstelių kultūros, turi būti įrodyta, kad ląstelių savybės nepakito iki didžiausio persėjimų skaičiaus, naudojamo gamybai.
- 6) Turi būti pakankamai išsamiai aprašytos pradinės medžiagų, gautų genų inžinerijos būdu, pradinės ląstelės ar padermės, raiškos vektoriaus konstrukcija (pavadinimas, kilmė, replikacijos funkcija, skatintojo reguliatorius (-iai) ir kiti reguliavimo elementai), realiai įterptų DNR ar RNR sekų kontrolė, oligonukleotidų intraląstelinio plazmidinio vektoriaus sekos, plazmidės, naudotos kotransfekcijai, pridėti ar panaikinti genai, galutinio konstrukto biologinės savybės ir išreikšti genai, kopijų skaičius ir genetinis stabilumas.
- 7) Veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra arba kurie sudaryti iš genetiškai modifikuotų organizmų (GMO) atveju prie paraiškos dalies, skirtos kokybei, pridedami dokumentai, kurių reikalaujama pagal Direktyvą 2001/18/EB.
- 8) Pareikalavus pateikiami biologinės pradinės medžiagos ir reagentų pavyzdžiai, naudojami atliekant tyrimų procedūras, kad kompetentingai institucijai būtų galima atlikti kontrolinius tyrimus.

IIIa.2C2.2. Nebiologinės kilmės pradinės medžiagos

- 1) Aprašymas pateikiamas straipsniuose, kuriuose turi būti:
 - a) nurodytas pradinės medžiagos pavadinimas, atitinkantis IIIa.2A1 dalies 4 punkto reikalavimus, papildytas prekybiniais ar moksliniais sinonimais;
 - b) pateiktas pradinės medžiagos aprašas tokia pat forma, kuri naudojama Europos farmakopėjos aprašomajame punkte;
 - c) nurodyta pradinės medžiagos funkcija;
 - d) nurodyti identifikavimo metodai;
 - e) pateikti visi specialūs įspėjimai dėl pradinės medžiagos laikymo sąlygų ir, jei reikia, saugojimo laiko.

IIIa.2D. Gamybos procese atliekami kontroliniai tyrimai

- 1) Dokumentų rinkinyje pateikiami duomenys, susiję su gamybos proceso metu atliekamais kontroliniais tyrimais, atliekamais tarpiniuose gamybos etapuose, siekiant patikrinti gamybos proceso nuoseklumą ir gatavą vaistą. Kiekvienam kontroliniam tyrimui nustatomos specifikacijos, o analizės metodai aprašomi. Pateikiamas kontrolinių tyrimų patvirtinimas, nebent pagrįsta elgtis kitaip.

- 2) Veiklosios medžiagos partijos (-ų) specifikacijoje apibrėžiami priimtumo kriterijai kartu su tyrimais, atliktais siekiant pakankamai kontroliuoti veiklosios medžiagos kokybę. Jei nepagrindžiama elgtis kitaip, įtraukiamas biologinio aktyvumo tyrimas. Atsižvelgiant į saugos aspektus, nustatomos viršutinės priėmimų ribos. Nurodoma veiklosios medžiagos mikrobiologinė kokybė. Pagal Europos farmakopėją įrodoma, kad nėra pašalinių patogenų (bakterijų, mikoplazmos, grybų ir virusų).
- 3) Pagal Direktyvą 2010/63/ES ir Europos konvenciją dėl eksperimentiniais ir kitais mokslo tikslais naudojamų stuburinių gyvūnų apsaugos tyrimai atliekami naudojant kuo mažiau gyvūnų ir sukeliant kuo mažiau skausmo, kančios, streso ar ilgalaikio sužalojimo. Jeigu įmanoma, atliekamas alternatyvus *in vitro* tyrimas, jei taip pakeičiamas gyvūnų naudojimas, sumažinamas jų naudojimo mastas arba sumažinamos jų kančios.

IIIa.2E. **Kontroliniai gatavo vaisto tyrimai**

IIIa.2E1. **Gatavo vaisto specifikacija**

Tiriant gatavą vaistą, visada turi būti pakankamai išsamiai aprašomi gatavo vaisto analizės metodai, kad būtų galima vertinti kokybę.

Kai yra atitinkami farmakopėjų straipsniai ir kai taikomi kiti kontrolės metodai ir ribos, nei nurodytieji Europos farmakopėje ar, jei jos nėra, valstybės narės farmakopėje, reikia pateikti įrodymų, kad gatavas vaistas, ištyrus jį pagal šiuos straipsnius, atitinka farmakopėjos kokybės reikalavimus atitinkamai farmaciniai formai. Paraiškoje gauti rinkodaros leidimą pateikiamas tyrimų, atliktų su reprezentatyviais kiekvienos gatavo vaisto partijos mėginiais, sąrašas. Jei reikia, nurodomas viso gatavo vaisto, o ne jo partijos (-ų) tyrimų dažnumas. Pagrindžiami ne nuolat atliekami patikrinimai ir jų dažnumas. Nurodomi ir pagrindžiami išleidimo priimtumo kriterijai. Pateikiamas su gatavu vaistu atliktų kontrolinių tyrimų patvirtinimas.

Atsižvelgiant į saugos aspektus, nustatomos viršutinės priėmimų ribos.

IIIa.2E2. **Metodų aprašymai ir išleidžiamos partijos tyrimų patvirtinimas**

1) Bendrosios charakteristikos

Bendrųjų charakteristikų tyrimai, kai taikoma, yra susiję su gatavo vaisto išvaizda ir fizikiniais ar cheminiais tyrimais, pvz., pH, osmoliariškumo ir pan. Pareiškėjas kiekvienu konkrečiu atveju nustato kiekvienos iš šių charakteristikų specifikacijas su atitinkamomis pasiklivimo ribomis.

2) Identifikavimo ir potencijos tyrimas

Jeigu būtina, atliekami specifiniai veiklosios medžiagos identifikavimo tyrimai. Prireikus identifikavimo tyrimas gali būti derinamas su potencijos tyrimu.

Atliekamas potencijos tyrimas arba veiklosios medžiagos kiekybinio nustatymo tyrimas arba su atitinkamomis biologinėmis savybėmis susijęs funkcionalumo (biologinio aktyvumo arba funkcinio poveikio) kiekybinio matavimo tyrimas, siekiant parodyti, kad kiekvienos partijos potencija bus tinkama jos saugumui ir veiksmingumui užtikrinti.

Bioanalizė privaloma, kai fizikiniais ir cheminiais metodais nepateikiama pakankamai informacijos apie vaistų kokybę. Jei įmanoma, tokioje analizėje turi būti nurodyti šaltiniai ir statistinės analizės pasiklivimo ribų skaičiavimo būdai. Kai tokių gatavo vaisto tyrimų atlikti negalima, juos galima atlikti tarpiniame etape, kuo vėlesnėje gamybos proceso stadijoje.

Jeigu gatavo vaisto gamybos metu pasireiškia irimas, nurodomi didžiausi leistini atskirų irimo produktų kiekiai ir bendras didžiausias leistinas jų kiekis iš karto pagaminus.

3) Pagalbinių medžiagų identifikavimas ir analizė

Pagal poreikį turi būti atliekami pagalbinės (-ių) medžiagos (-ų) bent identifikavimo tyrimai. Turi būti atliekami privalomi tyrimai mažiausiam ir didžiausiam konservuojamųjų medžiagų kiekiui nustatyti. Taip pat nustatomas bet kurios pagalbinės medžiagos, galinčios sukelti nepageidaujamą reakciją, didžiausias kiekis. Jeigu taikoma, patikrinamas adjuvantų pobūdis, kiekis ir jų sudedamosios dalys gatavame vaiste, nebent pagrįsta elgtis kitaip.

4) Sterilumo ir grynumo tyrimai

Laikantis Europos farmakopėjos, įrodoma, kad nėra pašalinių patogenų (bakterijų, mikoplazmos, grybų ir, jei reikia, bakterinio endotoksino). Atsižvelgiant į biologinio veterinarinio vaisto rūšį ir gamybos metodą bei sąlygas, atliekami atitinkami tyrimai, įrodantys kitų medžiagų nebuvimą. Jeigu su kiekviena partija paprastai atliekama mažiau tyrimų negu reikalaujama pagal atitinkamą Europos farmakopėjos straipsnį, atlikti tyrimai yra labai svarbūs vertinant atitiktį straipsnio reikalavimams. Pateikiami įrodymai, kad biologinis veterinarinis vaistas atitiktų reikalavimus, jeigu būtų atlikti visi pagal straipsnį reikalaujami tyrimai.

5) Liekamasis drėgnis

Atliekamas kiekvienos liofilizuoto produkto ar tabletės partijos liekamojo drėgnio tyrimas.

6) Pripildymo tūris

Siekiant įrodyti tinkamą pripildymo tūrį, atliekami atitinkami tyrimai.

IIIa.2E3. **Pamatiniai etalonai arba medžiagos**

Pateikiama informacija apie gamybos procesą, taikytą pamatinei medžiagai nustatyti. Jei kuriant vaistą konkrečiam tyrimui buvo naudojamas daugiau kaip vienas pamatinis etalonas, pateikiama vertinimo istorija, kurioje aprašoma, kaip buvo išlaikytas skirtingų etalonų ryšys.

Jei naudojami kiti pamatiniai preparatai ar etalonai, nei nurodytieji Europos farmakopėje, jie identifikuojami ir išsamiai apibūdinami.

IIIa.2F. **Partijų vienodumas**IIIa.2F1. **Veiklioji medžiaga**

Siekiant užtikrinti, kad veikliosios medžiagos kokybė kiekvienoje partijoje yra tokia pati, ir įrodyti atitiktį specifikacijoms, pateikiami tipinių partijų duomenys.

IIIa.2F2. **Gatavas vaistas**

Siekiant užtikrinti, kad kiekvienos serijos vaisto kokybė yra tokia pati, ir įrodyti atitiktį specifikacijoms, pateikiamas visas trijų iš eilės paimtų partijų, būdingų įprastai gamybai, protokolai.

IIIa.2G. **Stabilumo tyrimai**

1) Stabilumo tyrimai apima veikliosios medžiagos ir gatavo vaisto, įskaitant tirpiklį (-ius), jei reikia, stabilumą. Jei veiklioji (-iosios) medžiaga (-os) yra sandėliuojama (-os), numatomos laikymo sąlygos ir trukmė nustatomos remiantis stabilumo duomenimis; juos galima gauti ištyrus pačias veikliąsias medžiagas arba atliekant atitinkamus gatavo vaisto tyrimus.

2) Aprašomi tyrimai, atlikti siekiant pagrįsti vaisto galiojimo laiką, rekomenduojamas laikymo sąlygas ir pareiškėjo siūlomas specifikacijas pasibaigus galiojimo laikui. Šie tyrimai visada atliekami realiu laiku; jie atliekami su ne mažiau kaip trimis tipinėmis partijomis, pagamintomis pagal aprašytą gamybos procesą, ir galutinėje (-se) pakuotėje (-se) supakuotais vaistais; šie tyrimai apima biologinius bei fizikinius ir cheminius stabilumo tyrimus, kurie atliekami reguliariais intervalais su gatavu vaistu iki deklaruojamo galiojimo laiko pabaigos.

- 3) Apibendrinime turi būti pateikti tyrimų duomenys, kuriais patvirtinamas siūlomas galiojimo laikas laikant rekomenduojamomis sąlygomis. Į stabilumo tyrimo rezultatus atsižvelgiama nustatant atitinkamas formuluotės ir išleidimo specifikacijas, kad būtų užtikrinta produkto atitiktis nurodytam galiojimo laikotarpiui.
- 4) Kai vaistas duodamas su pašaru, reikia pateikti reikiamų duomenų apie jo galiojimo laiką įvairiuose maišymo etapuose įprastomis naudojimo sąlygomis, kai maišoma pagal rekomenduojamas instrukcijas.
- 5) Jei prieš duodant gatavą vaistą jį reikia atskiesti arba jis duodamas su geriamu vandeniu, būtina pateikti siūlomą atskiesto pagal rekomendacijas vaisto galiojimo laiką. Būtina nurodyti atitinkamus tokio vaisto galiojimo laiką patvirtinančius duomenis.
- 6) Daugiadozių talpyklių atvejais, jeigu reikia, pateikiami stabilumo duomenys, kuriais pagrindžiamas vaisto galiojimo laikas pirmą kartą atkimšus arba atidarius, ir apibūdinama naudojimo specifikacija.
- 7) Jeigu gatavas vaistas gali suirti, pareiškėjas nurodo šiuos irimo produktus ir pateikia identifikavimo metodus ir analizės procedūras.
- 8) Gauti kombinuotų vaistų stabilumo duomenys gali būti naudojami, kai tinkamai pagrįsta, vaisto derivatams, kurių sudėtyje yra vienas ar keli tie patys komponentai.
- 9) Taip pat nurodomas visų konservantų veiksmingumas. Gali pakakti informacijos apie konservantų veiksmingumą kituose panašiuose biologiniuose veterinariniuose vaistuose.

IIIa.2H. **Kita informacija**

Į dokumentus gali būti įtraukta su biologinio veterinarinio vaisto kokybe susijusi informacija, neaprašyta IIIa.2–IIIa.2G dalyse.

IIIa.3. **3 dalis. Saugos dokumentai (saugumo ir liekanų tyrimai)**

- 1) Kiekvienoje tyrimo ataskaitoje yra:
 - a) tyrimo plano kopija (protokolas);
 - b) atitikties gerai laboratorinei praktikai patvirtinimas, jei reikia;
 - c) naudotų metodų, įrangos ir medžiagų aprašymas;
 - d) tyrimų sistemos aprašymas ir pagrindimas;
 - e) gautų rezultatų aprašymas, pakankamai išsamus, kad rezultatus būtų galima kritiškai vertinti nepriklausomai nuo autoriaus paaiškinimų;
 - f) jei reikia, statistinių skaičiavimų duomenys;
 - g) rezultatų aptarimas, įskaitant pastabas dėl stebėto ir nestebėto poveikio lygių ir dėl bet kurių neįprastų duomenų;
 - h) laboratorijos pavadinimas;
 - i) tyrimo direktoriaus vardas ir pavardė;
 - j) parašas ir data;
 - k) tyrimo atlikimo vieta ir laikotarpis;
 - l) santrumpos ir kodai, neatsižvelgiant į tai, ar jie priimti tarptautiniu mastu, ar ne;
 - m) matematinių ir statistinių procedūrų aprašymas.

- 2) Paskelbti tyrimai gali būti priimti, jei juose yra pakankamai duomenų ir pakankamai išsamios informacijos, kad būtų galima atlikti nepriklausomą vertinimą. Eksperimentiniai metodai aprašomi pakankamai išsamiai, kad juos būtų galima pakartoti, o tyrėjas patvirtina jų tinkamumą. Tyrimų, apie kuriuos išsamių ataskaitų nėra, santraukos nelaikomos galiojančiais dokumentais. Siekiant atsižvelgti į tam tikrus saugos reikalavimus, gali būti daroma nuoroda į EPMAR, kai medžiaga anksčiau buvo įvertinta nustatant DLK. Kai daroma nuoroda į EPMAR, tyrimų, kurie jau įvertinti atliekant DLK vertinimą, pateikti nereikia; pateikiami tik nauji tyrimai, kuriems negalima atlikti DLK vertinimo. Jei poveikio būdas (pvz., naudotojui) nėra tapatus pagal Reglamentą (ES) 2018/782 naudojamam būdai, gali prireikti atlikti naujus tyrimus.

IIIa.3A. **Saugumo tyrimai**

- 1) Saugos dokumentai turi būti tinkami, kad būtų galima įvertinti:
- a) galimą veterinarinio vaisto toksiškumą ir jo pavojingą ar nepageidaujamą poveikį tikslinėms gyvūnų rūšims, galinčius atsirasti numatytomis naudojimo sąlygomis;
 - b) galimą riziką dėl žmogaus sąlyčio su veterinariniu vaistu, pavyzdžiui, duodant veterinarinį vaistą gyvūnui;
 - c) galimą pavojų aplinkai, susijusį su veterinarinio vaisto naudojimu.
- 2) Kai kuriais atvejais gali prireikti ištirti pirminio junginio metabolitus, jei tai yra susirūpinimą keliančios liekanos.
- 3) Pagalbinė medžiaga, pirmą kartą naudojama veterinariniame vaiste arba naudojama naujais įvedimo būdais, apdorojama taip pat kaip ir veiklioji medžiaga.
- 4) Atsižvelgiama į visus IIIa.3A dalyje išvardytus skirsnius. Atsižvelgiant į vaisto pobūdį, tam tikri skirsniai gali būti neaktualūs ir pagrįstais atvejais tyrimų galima neatlikti.

IIIa.3A1. **Tikslus vaisto ir jo veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) identifikavimas:**

- a) tarptautinis nepatentinis pavadinimas (INN);
- b) Tarptautinės teorinės ir taikomosios chemijos sąjungos pavadinimas (IUPAC);
- c) „Chemical Abstract Service“ (CAS) registro numeris;
- d) terapinė, farmakologinė ir cheminė klasifikacija;
- e) sinonimai ir santrumpos;
- f) struktūrinė formulė;
- g) molekulinė formulė;
- h) molekulinė masė;
- i) grynumo laipsnis;
- j) priemaišų kokybinė ir kiekybinė sudėtis;
- k) fizikinių savybių aprašymas;
- l) tirpumas vandenyje ir organiniuose tirpikliuose, išreikštas g/l, nurodant temperatūrą;
- m) šviesos refrakcija, optinė rotacija ir kt.;
- n) vaisto formuluotė.

IIIa.3A2. **Farmakologija**

- 1) Farmakologiniai tyrimai yra ypač svarbūs aiškinant veterinarinio vaisto terapinio poveikio mechanizmus, todėl įtraukiami farmakologiniai tyrimai, atliekami su tikslinių rūšių gyvūnais ir, kai reikia, su netikslinių rūšių gyvūnais. Prireikus galima pateikti kryžminę nuorodą į dokumentų rinkinio 4 dalyje pateiktus tyrimus.

- 2) Be to, farmakologiniai tyrimai gali padėti suprasti toksikologinius reiškinius. Vertinant veterinarinio vaisto saugumą naudotojui, atsižvelgiama į vaisto farmakologinį poveikį, kuris pasireiškia nesukeldamas toksinių reakcijų arba mažesnėmis dozėmis nei tos, kurios sukelia toksines reakcijas.
- 3) Vaisto saugumo dokumentuose pirmiausia pateikiama išsami informacija apie atliktus farmakologinius tyrimus su laboratoriniais gyvūnais ir visa kita svarbi informacija, užfiksuota klinikinių tyrimų su tiksliniu gyvūnu metu.

IIIa.3A2.1. **Farmakodinamika**

Siekiant geriau suprasti bet kokią nepageidaujamą poveikį atliekant tyrimus su gyvūnais, pateikiama informacija apie veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) veikimo mechanizmą kartu su informacija apie pirminį ir antrinį farmakodinaminį poveikį. Išsami informacija apie farmakodinamines savybes, susijusias su terapiniu poveikiu, pateikiama dokumentų rinkinio 4A dalyje.

IIIa.3A2.2. **Farmakokinetika**

Pateikiami duomenys apie tai, kas atsitinka su veikliąja medžiaga ir jos metabolitais laboratoriniuose gyvūnuose – apie absorbciją, pasiskirstymą, metabolizmą ir ekskreciją. Siekiant nustatyti adekvatų poveikį, duomenys siejami su farmakologinių ir toksikologinių tyrimų dozės ir poveikio sąryšio duomenimis.

IIIa.3A3. **Toksikologija**

- 1) Su toksikologija susiję dokumentai turi atitikti Agentūros paskelbtus nurodymus dėl bendro požiūrio į tyrimus ir specialias tyrimų gaires. Šie nurodymai apima toksikologinius duomenis, kurių reikia naudotojų saugai nustatyti, ir nepageidaujamo poveikio tiksliniams gyvūnams ir aplinkai vertinimą.
- 2) Toksiškumo tyrimai atliekami su veikliąja (-iosiomis) medžiaga (-omis), o ne su pagamintu vaistu, išskyrus atvejus, kai konkrečiai reikalaujama elgtis kitaip.
- 3) Tyrimai su gyvūnais atliekami naudojant žinomas laboratorinių gyvūnų padermes, apie kuriuose (pageidautina) turimi istoriniai duomenys.

IIIa.3A3.1. **Vienos dozės toksiškumas**

Vienos dozės toksiškumo tyrimai gali būti atliekami, siekiant numatyti:

- a) galimą ūminio perdozavimo poveikį tikslinėms rūšims;
- b) galimą poveikį atsitiktinai davus žmogui;
- c) kartotinių dozių tyrimams galimai naudingas dozes.

Vienos dozės toksiškumo tyrimai atskleidžia stipraus medžiagos toksinį poveikį, jo pradžios ir remisijos laiką.

Tyrimai, kurie bus atliekami, parenkami atsižvelgiant į pateiktą informaciją apie naudotojo saugumą, pavyzdžiui, jeigu numatomas esminis veterinarinio vaisto poveikis naudotojui jį įkvepiant arba jam patenkant per odą, reikia tirti šiuos patekimo į organizmą būdus.

IIIa.3A3.2. **Kartotinių dozių toksiškumas**

Kartotinės dozės toksiškumo tyrimai skirti atskleisti tuos fiziologinius ir (arba) patologinius pokyčius, kuriuos sukelia pakartotinis veikliosios medžiagos ar veikliųjų medžiagų derinio gavimas tikrinimo metu, bei apibrėžti, kaip tie pokyčiai susiję su dozavimu.

Paprastai pakanka kartotinės dozės toksiškumo tyrimo su vienos rūšies eksperimentiniais gyvūnais. Šiuos tyrimus galima pakeisti tyrimais, atliekamais su tiksliniu gyvūnu. Vaistų naudojimo dažnumas ir įvedimo būdas bei tyrimų trukmė pasirenkami, atsižvelgiant į siūlomas klinikinio naudojimo ir (arba) poveikio naudotojui sąlygas. Pareiškėjas pagrindžia tyrimų trukmę ir pasirinktas dozes.

IIIa.3A3.3. Tikslinių rūšių gyvūnų vaisto toleravimas

Pateikiama bet kokių netoleravimo požymių, stebėtų atliekant tikslinių rūšių gyvūnų tyrimus, paprastai su galutinės formuluotės vaistu, pagal IIIa.4A4 dalies (tikslinių gyvūnų saugumo) reikalavimus, suvestinė. Identifikuojami tyrimai ir dozės, kada ir kokioms veislėms bei rūšims pasireiškė netoleravimas. Be to, pateikiami išsamūs duomenys apie netikėtus fiziologinius pokyčius. Visos tų tyrimų ataskaitos įtraukiamos į dokumentų rinkinio 4 dalį.

IIIa.3A3.4. Reprodukcinis toksiškumas, įskaitant toksinį poveikį vystymuisi

1) Poveikio reprodukcijai tyrimas

Jeigu produktai skirti naudoti veisliniams gyvūnams, pateikiami reprodukcinės saugos tyrimai pagal VICH GL43. Vertinant poveikį naudotojui nenumatoma atlikti toksiškumo reprodukcijai tyrimų su laboratoriniais gyvūnais.

2) Toksiškumo vystymuisi tyrimai

Vertinant poveikį tikslinių rūšių gyvūnams, nereikalaujama atlikti toksiškumo vystymuisi tyrimų su vaistais, skirtais naudoti tik neveisliniams gyvūnams. Kitų vaistų toksiškumo vystymuisi tyrimas atliekamas su bent viena gyvūnų rūšimi, kuri gali būti tikslinė rūšis.

Siekiant įvertinti saugumą naudotojui, visais atvejais, kai galima tikėtis reikšmingo poveikio naudotojui, atliekami standartiniai toksiškumo vystymuisi tyrimai pagal standartinius tyrimus, pagrįstus nustatytais gairėmis (įskaitant VICH GL32 ir EBPO tyrimus).

IIIa.3A3.5. Genotoksiškumas

Genotoksinio potencialo tyrimai atliekami, nebent pagrįsta elgtis kitaip, siekiant nustatyti ląstelių genetinės medžiagos pokyčius, kurias medžiaga gali sukelti. Bet kokia medžiaga, numatoma įtraukti į veterinarinį vaistą pirmą kartą, įvertinama dėl genotoksinių savybių.

Su veikliąja (-iosiomis) medžiaga (-omis) paprastai atliekami standartiniai genotoksiškumo tyrimai pagal standartinius tyrimus, pagrįstus nustatytais gairėmis (įskaitant VICH GL23 ir EBPO tyrimus).

IIIa.3A3.6. Kancerogeniškumas

Sprendžiant dėl kancerogeniškumo tyrimų reikalingumo atsižvelgiama į genotoksiškumo tyrimų rezultatus, struktūros ir aktyvumo ryšį ir pakartotinio toksiškumo tyrimų duomenis, iš kurių galėtų matytis hiperplastinių (neoplastinių) pokyčių galimybė.

Apsvarstomi toksiškumo visoms žinomoms rūšims mechanizmo ypatumai ir tiriamų rūšių, tikslinių rūšių gyvūnų ir žmonių metabolizmo skirtumai.

Kancerogeniškumo tyrimai atliekami pagal standartinius tyrimus, pagrįstus nustatytais gairėmis (įskaitant VICH GL28 ir EBPO tyrimus).

IIIa.3A3.7. Išimtyys

Kai veterinarinis vaistas skiriamas vietiniam naudojimui tikslinių rūšių gyvūnams, turi būti ištirta sisteminė absorbcija. Jei įrodoma, kad sisteminė absorbcija yra nežymi, pakartotinės dozės, toksiškumo, turinčio įtakos vystymuisi, ir kancerogeniškumo tyrimų galima neatlikti, išskyrus atvejus, kai:

- a) pagal numatomas naudojimo sąlygas numatyta, kad veterinarinis vaistas į gyvūno organizmą gali patekti ir oraliu būdu;
- b) pagal numatomas naudojimo sąlygas numatoma, kad veterinarinis vaistas į naudotojo organizmą pateks per burną.

IIIa.3A4. Kiti reikalavimai

IIIa.3A4.1. Specialūs tyrimai

Tam tikroms medžiagų grupėms arba, kai atliekant kartotinių dozių toksiškumo tyrimus stebimas poveikis apima matomus pokyčius, pavyzdžiui, imunogeniškumą, imunitoksiškumą, neurotoksiškumą arba endokrininius sutrikimus, reikia atlikti kitus tyrimus, pavyzdžiui, įjautrinimo tyrimus arba uždelsto neurotoksiškumo tyrimus. Priklausomai nuo vaisto pobūdžio gali reikėti atlikti papildomus tyrimus toksinį poveikį ar galimą dirginimą sukeliančiam mechanizmui nustatyti.

Pateikiami produktų, kurie gali turėti sąlytį su oda ir akimis, dirginimo ir įjautrinimo tyrimai. Šie tyrimai paprastai atliekami su galutinės formuliuotės vaistu.

Planuojant tokius tyrimus ir vertinant jų rezultatus, turi būti atsižvelgiama į tuometines mokslo žinias ir nustatytas gaires.

IIIa.3A4.2. Poveikio žmonėms stebėjimai

Turi būti pateikiama informacija, ar veterinarinio vaisto farmakologiškai aktyvios medžiagos yra vartojamos kaip vaistai žmonių gydymui; jei taip yra, remiantis paskelbtais visų pastebėto poveikio žmonėms (įskaitant nepageidaujamas reakcijas) ir jo priežasčių tyrimais, parengiamas rinkinys, kiek tie tyrimai gali būti svarbūs vertinant veterinarinio vaisto saugumą, kai pačios veterinarinio vaisto sudedamosios dalys nenaudojamos arba saugumo sumetimais nebenaudojamos kaip vaistai žmonėms; jos nurodomos, jei yra viešai prieinamos.

IIIa.3A4.3. Atsparumo vystymasis ir susijusi rizika žmonėms

Šiame punkte paminėti duomenų reikalavimai yra susiję su antibakterinėmis medžiagomis ir gali būti netaikomi kitų rūšių antimikrobinėms medžiagoms (t. y. antivirusiniams vaistams, vaistams nuo grybelio ir vaistams nuo pirmuonių); medžiagoms, išskyrus antibakterines, kurių atsparumas antimikrobinėms medžiagoms yra aiškiai nustatytas tie patys reikalavimai gali būti taikomi, kai reikia.

Reikalingi duomenys apie galimą atsparių bakterijų atsiradimą arba su veterinariniais vaistais susijusius žmogaus sveikatai svarbius atsparumo veiksnius. Šiuo požiūriu ypač svarbus tokio atsparumo vystymosi ir selekcijos mechanizmas. Jei būtina, siūlomos atsparumo veterinariniam vaistui, naudojamam numatyta paskirtimi, vystymosi ribojimo priemonės.

Atsparumo vaistui naudojant jį tiksliniams gyvūnams klinikoje paskirtimi duomenys nagrinėjami pagal IIIa.4A2 dalį. Prireikus pateikiama kryžminė nuoroda į IIIa.4A2 dalyje nurodytus duomenis.

1) Maistinių gyvūnų rizikos vertinimas apima:

- a) atsparių bakterijų arba atsparumo veiksnių, kurie gali būti siejami su žmonių ligomis (zoonotinėmis ir (arba) simbiotinėmis bakterijomis) ir kurie pasirenkami naudojant antimikrobinį veterinarinį vaistą tiksliniams gyvūnams gydyti, identifikavimą (pavojaus identifikavimą);
- b) tikimybę, kad naudojant nagrinėjamą veterinarinį vaistą iš tikslinių rūšių gyvūnų į aplinką pateks (-os) pavojinga (-os) medžiaga (-os);
- c) vėlesnio žmogaus sąlyčio su nustatyta (-omis) pavojinga (-omis) medžiaga (-omis) per maistą arba tiesioginio kontakto metu tikimybę ir su tuo susijusias pasekmes (neigiamą poveikį sveikatai) žmonių sveikatai. Gaires galima rasti VICH GL27 ir ES GL.

2) Gyvūnų augintinių rizikos žmonių ar visuomenės sveikatai nagrinėjimas apima:

- a) atsparių bakterijų arba atsparumo veiksnių, kurie gali būti siejami su žmonių ligomis ir kurie pasirenkami naudojant antimikrobinį veterinarinį vaistą tiksliniams gyvūnams gydyti, identifikavimą;
- b) zoonotinių ir simbiotinių bakterijų poveikio tikslinėms gyvūnų rūšims įvertinimą remiantis nagrinėjamo veterinarinio vaisto naudojimo sąlygomis;

- c) vėlesnio atsparumo antimikrobinėms medžiagoms poveikio žmonėms ir su tuo susijusių pasekmių žmonių sveikatai nagrinėjimą.

3) Atsižvelgiama į aplinkos atsparumą.

IIIa.3A5. Naudotojo saugumas

Skirsnyje, skirtame naudotojo saugumui, pateikiamas IIIa.3A–IIIa.3A4 dalyse nustatyto poveikio vertinimas, siejamas su vaisto poveikio žmonėms pobūdžiu ir mastu, siekiant pateikti atitinkamus perspėjimus naudotojui ir kitas rizikos mažinimo priemonės.

Į naudotojų saugą atsižvelgiama vadovaujantis CVMP gairėmis.

IIIa.3A6. Rizikos aplinkai vertinimas

IIIa.3A6.1. Veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje nėra arba kurie nesudaryti iš genetiškai modifikuotų organizmų, rizikos aplinkai vertinimas

- 1) Rizikos aplinkai vertinimas atliekamas siekiant įvertinti galimą kenksmingą poveikį, kurį aplinkai gali turėti veterinarinio vaisto naudojimas, ir nustatyti tokio poveikio riziką. Šio vertinimo metu taip pat nustatomos visos atsargumo priemonės, kurių gali reikėti mažinant tokią riziką.
- 2) Šį vertinimą sudaro du etapai. Pirmasis etapas yra privalomas visais atvejais. Išsami informacija apie vertinimą pateikiama pagal Agentūros paskelbtas gaires. Jame nurodomas galimas vaisto poveikis aplinkai ir su tokiau poveikiu susijęs rizikos lygis, pirmiausia atsižvelgiant į šiuos aspektus:
 - a) tikslines gyvūnų rūšis ir pasiūlytas naudojimo ypatybes;
 - b) įvedimo į organizmą būdą, ypač jei yra galimybė imunologiniam veterinariniam vaistui patekti tiesiai į ekosistemas;
 - c) galimą vaisto, jo veikliųjų medžiagų ar metabolitų ekskreciją į aplinką per tuos gyvūnus, kuriems buvo duoti vaistai; apie jų kaupimąsi tokiuose ekskretuose;
 - d) nepanaudoto veterinarinio vaisto ar kitų atliekų naikinimą.
- 3) Antruoju etapu atliekami tolesni specialūs tyrimai dėl to, kas vyksta su vaistu, ir dėl jo poveikio, visų pirma ekosistemoms, laikantis Agentūros paskelbtų gairių. Atsižvelgiama į vaisto poveikio aplinkai mastą ir turimą informaciją apie atitinkamos (-ų) medžiagos (-ų), įskaitant metabolitus, kurios (-ių) keliama rizika yra nustatyta, fizikines ir chemines, farmakologines ir (arba) toksikologines savybes, kuri buvo gauta atliekant kitus pagal šį reglamentą reikalingus testus ir tyrimus.

Vaisto, skirto maistinių gyvūnų rūšims, patvarios, bioakumuliacinės ir toksiškos (PBT) arba labai patvarios ir didelės bioakumuliacijos (vPvB) medžiagos klasifikuojamos REACH reglamento XIII priedo kriterijus ir įvertinamos pagal Agentūros paskelbtas PBT ir vPvB medžiagų veterinariniuose vaistuose vertinimo gaires.

IIIa.3A6.2. Veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra arba kurie sudaryti iš genetiškai modifikuotų organizmų, rizikos aplinkai vertinimas

- 1) Jeigu veterinarinio vaisto sudėtyje yra arba jis sudarytas iš genetiškai modifikuotų organizmų, prie paraiškos gauti rinkodaros leidimą pridedami pagal Direktyvos 2001/18/EB 2 straipsnį ir C dalį reikalaujami dokumentai.
- 2) Kiekvienu konkrečiu atveju tiksliai įvertinamas galimas neigiamas poveikis žmonių sveikatai ir aplinkai, kuris gali atsirasti dėl genų perkėlimo iš GMO į kitus organizmus arba genetinių modifikacijų. Tokio rizikos aplinkai vertinimo tikslas – nustatyti ir įvertinti galimą tiesioginį ir netiesioginį, staigų arba uždelstą neigiamą GMO poveikį žmonių sveikatai ir aplinkai (įskaitant augalus ir gyvūnus) ir šis vertinimas atliekamas pagal Direktyvos 2001/18/EB II priedo principus.

IIIa.3B. Liekanų tyrimai

- 1) Šiame punkte taikomos Reglamento (EB) Nr. 470/2009 apibrėžtys.
- 2) Liekanų iš valgomų audinių ar kiaušinių, pieno ir medaus (vaško, jei taikoma), gautų iš gydytų gyvūnų, pasišalinimo tyrimo tikslas yra nustatyti kokiomis sąlygomis ir koku mastu liekanos gali išlikti iš šių gyvūnų pagamintuose maisto produktuose. Be to, tyrimais turi būti įmanoma nustatyti išlauką.
- 3) Tais atvejais, kai veterinarinis vaistas numatytas maistiniams gyvūnams, liekanoms skirtuose dokumentuose turi būti nurodyta:
 - a) koku mastu ir kaip ilgai veterinarinio vaisto ar jo metabolitų liekanos išlieka gydytų gyvūnų valgomuose audiniuose ar iš jų gautuose piene, kiaušiniuose ir (arba) meduje (vaške, jei taikoma);
 - b) kad, siekiant išvengti pavojaus, kuris kiltų vartojant iš gydyto gyvūno pagamintus maisto produktus, įmanoma nustatyti realią vaisto išlauką, kurios galima laikytis įprastomis ūkininkavimo sąlygomis;
 - c) kad analitiniai metodai, kuriais buvo tiriamas liekanų pasišalinimas, yra patvirtinti kaip pakankami būtinai garantijai, kad pateikti duomenys apie liekanas yra tinkami išlaukai apskaičiuoti, suteikti.

IIIa.3B1. Vaisto identifikavimas

Pateikiamas tyrime naudoto veterinarinio (-ių) vaisto (-ų) identifikavimo aprašymas, įskaitant:

- a) sudėtį;
- b) atitinkamos (-ų) partijos (-ų) fizikinių ir cheminių tyrimų (potencijos ir grynumo) rezultatus;
- c) partijos identifikaciją.

IIIa.3B2. Liekanų pasišalinimas

- 1) Šių tyrimų, kuriais matuojama liekanų pasišalinimo sparta tiksliniame gyvūne po paskutinio veterinarinio vaisto įvedimo į organizmą, tikslas – nustatyti išlauką, būtiną siekiant užtikrinti, kad maisto produktuose, pagamintuose iš gydytų gyvūnų, nebūtų liekanų, galinčių kelti pavojų vartotojams.
- 2) Pranešama apie esamą veterinarinio vaisto sudedamųjų dalių didžiausią leistiną liekanų kiekį atitinkamose tikslinėse gyvūnų rūšyse.
- 3) Liekanų kiekiai nustatomi pakankamu laiko momentų skaičiumi po to, kai tiriami gyvūnai gauna galutinę veterinarinio vaisto dozę. Tyrimai su žinduoliais ir paukščiais atliekami pagal VICH GL48 ir kitas atitinkamas gaires. Liekanų meduje tyrimai atliekami pagal VICH GL56, o liekanų pasišalinimo tyrimai su vandens gyvūnų rūšimis atliekami pagal VICH GL57.
- 4) Remiantis vertinimu, išnagrinėjamas siūlomos išlaukos pagrindimas.

IIIa.3B3. Liekanų tyrimo analitinis metodas

- 1) Liekanų pasišalinimo tyrimas (tyrimai), analitinis (-iai) metodas (-ai) ir jo (-ų) tinkamumo patvirtinimas atliekami pagal VICH GL49.
- 2) Siūlomo analitinio būdo tinkamumas įvertinamas atsižvelgiant į mokslo ir technikos žinių lygį paraiškos pateikimo metu.

IIIa.4. 4 dalis. Veiksmingumo dokumentai (ikiklinikiniai ir klinikiniai tyrimai)**IIIa.4A. Ikiklinikiniai tyrimai**

Ikiklinikiniais tyrimais siekiama ištirti tikslinių gyvūnų saugumą ir vaisto veiksmingumą, jie taip pat reikalingi vaisto farmakologiniam aktyvumui, farmakokinetinėms savybėms, dozei ir intervalams tarp dozių, atsparumui (jei taikoma) ir tikslinių gyvūnų vaisto toleravimui nustatyti.

IIIa.4A1. Farmakologija**IIIa.4A1.1. Farmakodinamika**

- 1) Apibūdinamas veterinariniame vaiste esančios (-ių) veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) farmakodinaminis poveikis.
- 2) Tinkamai aprašomas veikimo būdas ir farmakologinis poveikis, kuriais grindžiamas rekomenduojamas praktinis taikymas, įskaitant antrinį poveikį (jei toks yra). Paprastai ištiriamas poveikis pagrindinėms organizmo funkcijoms. Rezultatai išreiškiami kiekybiškai, pavyzdžiui, naudojant dozės ir poveikio kreives, laiko ir poveikio kreives ir pan., o ten, kur įmanoma, palyginami su duomenimis apie medžiagą, kurios aktyvumas žinomas. Nustačius, kad veiklioji medžiaga yra aktyvesnė, įrodomas skirtumas ir pateikiamas statistinis patikimumo vertinimas.
- 3) Tiriamas bet koks kitų vaisto charakteristikų, kaip antai įvedimo į organizmą būdo ar formuluotės, poveikis veikliosios medžiagos farmakologiniam aktyvumui.
- 4) Tyrimų eksperimentiniai metodai, jei jie nėra standartiniai, aprašomi taip, kad juos būtų galima pakartoti ir įrodyti jų patikimumą. Eksperimentų rezultatai išdėstomi aiškiai ir pateikiami visų statistinių palyginimų rezultatai.
- 5) Turi būti aprašytas bet koks kiekybinis poveikio pasikeitimas dėl pakartotinio veterinarinio vaisto įvedimo į organizmą, išskyrus atvejus, kai pateikiama pagrįstų priežasčių to nedaryti.

IIIa.4A1.2. Farmakokinetika

- 1) Pagrindiniai farmakokinetiniai duomenys apie veikliąją medžiagą reikalingi vertinant tikslinių gyvūnų saugumą ir veterinarinio vaisto veiksmingumą tikslinėms rūšims, ypač jei tai nauja medžiaga ar formuluotė.
- 2) Farmakokinetikos tyrimų su tikslinių rūšių gyvūnais tikslai gali būti skirstomi į keturias pagrindines grupes:
 - a) į formuluotę įeinančios veikliosios medžiagos pagrindinių farmakokinetinių savybių (t. y. absorbcijos, pasiskirstymo, metabolizmo ir ekskrecijos) apibūdinimas;
 - b) ryšio tarp veterinarinio vaisto dozavimo, koncentracijos plazmoje ir audiniuose laikui bėgant ir farmakologinio, terapinio ar toksinio poveikio tyrimas;
 - c) jei būtina, atskirų tikslinių rūšių gyvūnų farmakokinetinių parametrų palyginimas ir galimų skirtumų tarp rūšių, kurie turi poveikį tikslinio gyvūno saugumui ir veterinarinio vaisto veiksmingumui, nagrinėjimas;
 - d) jei būtina, biologinio įsisavinamumo palyginimas, kad būtų galima susieti įvairių vaistų, farmacinių formų, stiprumo ar skyrimo būdų saugumo ir veiksmingumo informaciją, arba gamybos ar sudėties pokyčių poveikio palyginimas, įskaitant bandomąją ir galutinę formuluotę.
- 3) Farmakokinetikos tyrimai su tikslinių rūšių gyvūnais paprastai reikalingi kaip papildomi tyrimai greta farmakodinaminių tyrimų siekiant nustatyti saugų ir veiksmingą dozavimo būdą (įvedimo į organizmą būdas ir vieta, dozė, dozavimo intervalas, įvedimų į organizmą skaičius ir kt.). Gali būti reikalingi papildomi farmakokinetikos tyrimai dozavimui pagal populiacijos kintamus rodiklius nustatyti.

- 4) Jeigu farmakokinetikos tyrimų duomenys pateikiami pagal dokumentų rinkinio 3 dalį, į tokius tyrimų duomenis gali būti daroma nuoroda.
- 5) Dėl fiksuotų derinių žr. IV skirsnį.

IIIa.4A2. Atsparumo vystymasis ir susijusi rizika gyvūnams

- 1) Pateikiama atitinkamų biologinių veterinarinių vaistų (pavyzdžiui, medžiagų, pasižyminčių antimikrobinu ir antiparazitiniu aktyvumu) esamo atsparumo (jei taikoma) ir klinikinę svarbą turinčio galimo atsparumo atsiradimo, susijusio su nurodyta tikslinių gyvūnų rūšių indikacija, informacija. Jei įmanoma, pateikiama informacija apie atsparumo mechanizmą (-us), molekulinį genetinį atsparumo pagrindą ir atsparumo veiksnių perdavimo spartą. Kai reikia, pateikiama informacija apie susietąjį ir kryžminį atsparumą. Pareiškėjas siūlo klinikinės svarbos organizmų atsparumo veterinariniam vaistui, naudojamam numatyta paskirtimi, vystymosi ribojimo priemones.
- 2) Atsparumas, susijęs su pavojumi žmonėms, nagrinėjamas pagal dokumentų rinkinio 3 dalį. Prireikus pateikiama nuoroda į dokumentų rinkinio 3 dalyje nurodytus duomenis.

IIIa.4A3. Dozės nustatymas ir patvirtinimas

- 1) Pateikiami atitinkami duomenys siūlomai dozei, dozavimo intervalui, gydymo trukmei ir bet kokiam laiko intervalui iki pakartotinio gydymo pagrįsti.
- 2) Lauko sąlygomis atliekamų tyrimų atveju pateikiama atitinkama informacija, kaip nurodyta dalyje, skirtoje klinikiniams tyrimams.

IIIa.4A4. Tikslinių rūšių gyvūnų vaisto toleravimas

- 1) Su tikslinių rūšių gyvūnais tiriamas veterinarinio vaisto vietinis ir sisteminis toleravimas. Tikslinių gyvūnų saugumo tyrimų tikslas yra apibūdinti netoleravimo požymius ir nustatyti tinkamą saugumo atsargą naudojant rekomenduojamą (-us) įvedimo į organizmą būdą (-us). Tai gali būti pasiekta didinant dozę ir (arba) ilginant gydymo trukmę.
- 2) Tyrimo ataskaitoje (-ose) pateikiama išsami informacija apie numatomą farmakologinį poveikį ir visas nepageidaujamas reakcijas. Tikslinių gyvūnų saugos tyrimai atliekami laikantis VICH ir Agentūros paskelbtų atitinkamų gairių. Kiti ikiklininiai ir klininiai tyrimai kartu su atitinkama paskelbtos literatūros informacija taip pat gali suteikti informacijos apie tikslinių rūšių saugumą.

IIIa.4B. Klinikiniai tyrimai

IIIa.4B1. Bendrieji principai

- 1) Klinikiniai tyrimai rengiami, atliekami ir apie juos pranešama tinkamai atsižvelgiant į VICH ir atitinkamas Agentūros paskelbtas gaires. Į klinikinių tyrimų, atliktų už Sąjungos ribų, duomenis vertinant paraišką gauti rinkodaros leidimą gali būti atsižvelgiama tik tuo atveju, jei tie duomenys pakankamai tipiški Sąjungos padėčiai.
- 2) Eksperimentiniai duomenys, pvz., tiriamieji ir (arba) bandomieji tyrimai, arba ne eksperimentinių metodų rezultatai patvirtinami įprastomis lauko sąlygomis, nebent būtų pagrįsta kitaip.
- 3) Klinikinių tyrimų tikslas – lauko sąlygomis ištirti veterinarinio vaisto saugumą ir veiksmingumą tiksliniams gyvūnams įprastomis gyvulininkystės sąlygomis ir (arba) vykdant gerą veterinarijos praktiką. Jais įrodomas veterinarinio vaisto poveikis, jį panaudojus numatytai tikslinei gyvūnų rūšiai, taikant siūlomą dozavimo režimą ir siūlomą (-us) įvedimo būdą (-us). Tyrimo planu siekiama pagrįsti indikacijas ir atsižvelgti į kontraindikacijas pagal gyvūnų rūšį, amžių, veislę ir lytį, veterinarinio vaisto naudojimo instrukcijas ir galimas nepageidaujamas reakcijas.
- 4) Visi veterinarinių vaistų klininiai tyrimai atliekami pagal išsamų tyrimų protokolą. Jei preparatus numatoma naudoti Sąjungos veterinariniuose klininiuose tyrimuose, etiketėje aiškiai ir nenutrūkinamai užrašoma: „Tik veterinariniams klininiams tyrimams“.

- 5) Klinikiniai tyrimai atliekami naudojant kontrolinius gyvūnus (kontroliuojami klinikiniai tyrimai), nebent būtų pagrįsta kitaip. Su nauju vaistu gauti veiksmingumo tyrimo rezultatai lyginami su tokiais pat tikslinių rūšių gyvūnų, kurie gavo veterinarinį vaistą, kuriam Sąjungoje suteiktas leidimas, kurio veiksmingumas yra priimtinas ir kurio siūloma (-os) indikacija (-os) yra patvirtinta (-os) naudoti tos pačios tikslinės rūšies gyvūnams gydyti, tyrimų, placebo arba neskiriant gydymo tyrimų duomenimis. Pateikiami visi gauti teigiami ar neigiami rezultatai.
- 6) Klinikinių tyrimų planavimo, analizės ir vertinimo protokoluose naudojami pagal atitinkamas Agentūros paskelbtas gaires nustatyti statistikos principai, nebent būtų pagrįsta elgtis kitaip.

IIIa.4B2. Dokumentai

Veiksmingumo dokumentų rinkinyje pateikiami visi veterinarinių vaistų ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų dokumentai, palankūs ir nepalankūs, siekiant atlikti objektyvų bendrą vaisto naudos ir rizikos santykio vertinimą.

IIIa.4B2.1. Ikiklinikinių tyrimų rezultatai

Pagal galimybes reikia pateikti duomenis apie šių tyrimų rezultatus:

- a) įrodančių farmakologinį aktyvumą;
- b) įrodančių farmakodinaminius mechanizmus, sukeliančius terapinį efektą;
- c) parodančių pagrindinius farmakokinetikos duomenis;
- d) parodančių tikslinių gyvūnų saugumą;
- e) nustatančių ir patvirtinančių dozę (įskaitant dozės intervalą, gydymo trukmę ir bet kokį laiko intervalą iki pakartotinio gydymo);
- f) atsparumo testų ir tyrimų, jei taikoma.

Tokiu atveju, kai atliekant testus gaunami netikėti rezultatai, tie rezultatai pakankamai išsamiai aprašomi. Be to, visas ikiklinikinių tyrimų ataskaitas sudaro šios dalys:

- a) santrauka;
- b) tyrimo protokolas;
- c) išsamus tikslų, plano ir atlikimo aprašymas, įtraukiant taikytus metodus, naudotą įrangą ir medžiagas, gyvūnų rūšį, amžių, svorį, lytį, skaičių, veislę ar padermę, gyvūnų identifikavimą, dozę, įvedimo į organizmą būdą ir laiką;
- d) statistinė rezultatų analizė;
- e) objektyvus gautų tyrimų rezultatų aptarimas, pagal kurį galima spręsti apie veterinarinio vaisto saugumą ir veiksmingumą tiksliniam gyvūnui.

Bet koks duomenų praleidimas pagrindžiamas.

IIIa.4B2.2. Klinikinių tyrimų rezultatai

Kiekvieno tyrėjo duomenys pateikiami klinikinių stebėjimų registracijos lapuose: atskiruose, atliekant individualų gydymą, ir bendruose, atliekant grupinį gydymą.

Rinkodaros leidimo turėtojas turi imtis visų būtinų priemonių, kad originalūs pirminiai dokumentai, kurie yra pateiktų duomenų pagrindas, būtų saugomi mažiausiai penkerius metus po to, kai veterinarinio vaisto leidimas daugiau nebeišduodamas.

Kiekvieno klinikinio tyrimo atveju klinikiniai stebėjimai ir jų rezultatai apibendrinami tyrimų santraukoje, kurioje nurodomas visų pirma:

- a) kontrolinių ir tiriamų gyvūnų skaičius, individualiai ar grupėmis gydytų gyvūnų skaičius, pasiskirstymas pagal rūšį, veislę ar padermę, amžių ir lytį;
- b) skaičius gyvūnų, su kuriais tyrimas buvo nutrauktas prieš laiką, taip pat šio nutraukimo priežastys;

- c) patikslinimas, ar kontroliniai gyvūnai:
 - i) nebuvo gydomi;
 - ii) gavo placebo;
 - iii) gavo kitą veterinarinį vaistą, kuriam Sąjungoje suteiktas leidimas, kurio veiksmingumas yra priimtinas ir kurio siūloma (-os) indikacija (-os) yra patvirtinta (-os) naudoti tos pačios tikslinės rūšies gyvūnams gydyti, arba
 - iv) gavo tą pačią tiriamą veikliąją medžiagą, kuri yra kitos formuluotės vaiste, arba įvesta į organizmą kitu būdu;
- d) nustatytų nepageidaujamų reakcijų dažnumas;
- e) poveikio gyvūnų produktyvumui stebėjimai, jeigu reikia;
- f) duomenys apie tiriamus gyvūnus, kuriems dėl amžiaus, auginimo, šėrimo metodo ar jų paskirties gali padidėti rizika arba kurie dėl fiziologinės būklės ar patologijos reikalauja ypatingo dėmesio;
- g) statistinis rezultatų vertinimas.

Pagrindinis tyrėjas pagal tyrimų duomenis pateikia bendrąsias išvadas dėl veterinarinio vaisto saugumo ir veiksmingumo pasiūlytomis naudojimo sąlygomis, visų pirma pateikia visą informaciją, susijusią su indikacijomis ir kontraindikacijomis, dozavimu ir vidutine gydymo trukme, o prireikus nurodo visas nustatytas sąveikas su kitais veterinariniais vaistais ar pašarų priedais, atsargumo priemonės gydymo metu ir pastebėtus klinikinius perdozavimo požymius.

IIIb SKIRSNIS

IMUNOLOGINIŲ VETERINARINIŲ VAISTŲ REIKALAVIMAI

Toliau nurodyti reikalavimai taikomi 4 straipsnio 5 dalyje apibrėžtiems imunologiniams veterinariniams vaistams, išskyrus, kai IV skirsnyje nustatyta kitaip.

IIIb.1. **1 dalis. Dokumentų rinkinio santrauka**

Žr. I skirsnį.

IIIb.2. **2 dalis. Kokybės dokumentai (fizikiniai ir cheminiai, biologiniai bei mikrobiologiniai duomenys)**

IIIb.2.A. **Produkto aprašymas**

IIIb.2A1. **Kokybinė ir kiekybinė sudėtis**

- 1) Vaisto visų sudedamųjų dalių kokybinė sudėtis – tai pavadinimas arba aprašymas:
 - a) veikliosios (-ių) medžiagos (-ų);
 - b) adjuvantų sudėties;
 - c) kitų pagalbinių medžiagų, nepaisant jų kilmės ir naudojamo kiekio, sudedamoji (-osios) dalis (-ys), įskaitant konservantus, stabilizatorius, dažiklius, skonį ir kvapą suteikiančias medžiagas, žymenis ir kt.;
 - d) pridedamus tirpiklius tirpinimui.
- 2) Šie 1 punkte pateikti duomenys papildomi visais svarbiais duomenimis, apibūdinančiais pirmines pakuotes ir, jei reikia, išorines pakuotes, bei prireikus jų uždarymo būdą, kartu su išsamiu aprašymu tų prietaisų, kurie padės tą imunologinį veterinarinį vaistą naudoti ar įvesti ir kurie bus pateikiami kartu su vaistais. Jeigu prietaisais nėra pateikiamas kartu su imunologiniu veterinariniu vaistu, nurodoma atitinkama informacija apie prietaisą, jei to reikia vaisto vertinimui.
- 3) Įprastinė terminija, vartojama aprašant sudedamąsias imunologinio veterinarinio vaisto dalis, nepažeidžiant kitų 8 straipsnio nuostatų, yra:

- a) aprašant medžiagas, nurodytas Europos farmakopėjoje, ar, jei jos nėra, vienos iš valstybių narių farmakopėjoje – pagrindinis straipsnio pavadinimas, kuris yra privalomas aprašant visas šias medžiagas, ir nuorodos į atitinkamą farmakopėją;
 - b) kai aprašomos kitos medžiagos – INN, rekomenduotas PSO; prie šio pavadinimo gali būti pridėtas kitas nepatentuotas pavadinimas arba, tokių nesant, tikslus mokslinis pavadinimas; medžiagoms, neturinčioms tarptautinio nepatentinio pavadinimo arba tikslaus mokslinio pavadinimo, apibūdinti naudojamas jų gamybos būdo ir medžiagų, iš kurių jos pagamintos, aprašymas pridedant, jei reikia, bet kokią papildomą informaciją;
 - c) aprašant dažiklius – „E“ kodas, priskirtas pagal Direktyvą 2009/35/EB.
- 4) Pateikiant imunologinio veterinarinio vaisto veikliųjų medžiagų kiekybinę sudėtį, kiekvienai jų reikia nurodyti, jei įmanoma, organizmų skaičių, specifinių baltymų kiekį, svorį, tarptautinių vienetų (TV) ar biologinių vienetų skaičių dozuotėje arba tūrio vienetu, o adjuvantui ir pagalbinėms medžiagoms – kiekvieno svorį ar tūrį, deramai atsižvelgiant į pagal IIb.2B dalį pateikiamus duomenis.
 - 5) Esant nustatytam tarptautiniam biologinio aktyvumo vienetui, būtina jį taikyti.
 - 6) Kai paskelbtų duomenų apie biologinio aktyvumo vienetų nėra, ingredientų biologinis aktyvumas apibūdinamas nedviprasmiškai, pavyzdžiui, nurodant kiekį, nustatytą atliekant gatavo vaisto titravimą arba potencijos tyrimą.
 - 7) Sudėtis pateikiama nurodant mažiausius kiekius ir, jei reikia, didžiausius kiekius.

IIIb.2A2. **Vaisto kūrimas**

- 1) Pateikiamas paaiškinimas, nurodant ne mažiau išsamią informaciją nei:
 - a) sudėties pasirinkimas ir sudedamųjų dalių pasirinkimas, ypač atsižvelgiant į jų numatomas funkcijas ir atitinkamas koncentracijas;
 - b) pagrindžiamas konservanto įtraukimas į sudėtį;
 - c) pirminės pakuotės ir talpyklės bei jos uždarymo sistemos, naudojamos gatavam vaistui laikyti ir naudoti, tinkamumas. Pateikiami duomenys apie gatavo vaisto ir pirminės pakuotės sąveiką visais atvejais, kai tokio pobūdžio riziką galima numatyti, ypač jei kalbama apie injekcinius preparatus;
 - d) galima tolesnė pakuotė, išorinė pakuotė, jei reikia;
 - e) siūlomi pakuočių dydžiai, susiję su siūlomu įvedimo į organizmą būdu, dozavimas ir tikslinės rūšys;
 - f) bet koks perteklius formuluotėje, kad galiojimo laiko pabaigoje būtų užtikrinta minimali potencija ir (arba) antigeno kiekis, pateikiant pagrindimą;
 - g) veikliosios medžiagos ir gatavo produkto gamybos proceso pasirinkimas;
 - h) aptariami gamybos proceso (-ų), naudojamo (-ų) klinikiniuose tyrimuose naudojamoms partijoms gaminti, ir paraiškoje gauti rinkodaros leidimą aprašyto proceso skirtumai;
 - i) kai skiriant gatavą vaistą rekomenduojama atlikti papildomą tyrimą (pvz., diagnostinį tyrimą), pateikiama atitinkama informacija apie tyrimą.
- 2) Šis paaiškinimas grindžiamas vaisto kūrimo moksliniais duomenimis.

IIIb.2B. Gamybos metodo aprašymas

- 1) Gamybos metodo aprašymas, pridedamas prie paraiškos gauti rinkodaros leidimą, vadovaujantis 8 straipsniu, turi būti toks, kad suteiktų pakankamai informacijos apie atliktas operacijas, įskaitant pagrindinių gamybos proceso etapų nustatymą.
- 2) Gamybos proceso aprašyme nurodyta bent tokia informacija:
 - a) įvairių gamybos etapų (įskaitant antigeno gamybą ir gryninimo procedūras) aprašas, prie kurio pridedama proceso schema, kad būtų galima spręsti apie galimybę tiksliai pakartoti gamybos procedūrą ir gatavo vaisto kelią riziką ar žalingą poveikį, pvz., mikrobiologinį užterštumą;
 - b) gaminant nenutrūkstamai – tokia informacija, iš kurios galima spręsti apie visų gatavo vaisto partijų vienodumą ir homogeniškumą. Pateikiama informacija apie tai, kaip apibrėžiama partija, ir apie komercinį (-ius) partijos (-ų) dydį (-ius);
 - c) visų atitinkamuose etapuose naudotų medžiagų sąrašas, įskaitant tas, kurių negalima dar kartą panaudoti gamybos procese;
 - d) išsami informacija apie kiekybinį visų maišomų medžiagų santykį, įskaitant tipinį gamybos partijos pavyzdį;
 - e) proceso kontrolės priemonių sąrašas, įskaitant gamybos etapą, kuriame jos taikomos;
 - f) dėl sterilių produktų, kai naudojamos ne farmakopėjos sterilizacijos sąlygos, išsamus taikomų sterilizacijos procesų ir (arba) aseptinių procedūrų aprašymas.
- 3) Visų gamybos procese taikytų kontrolės metodų patvirtinimas aprašomas, dokumentuojamas ir pateikiami rezultatai, nebent būtų pagrįsta elgtis kitaip. Pagrindinių gamybos proceso etapų patvirtinimas įrodomas, o viso gamybos proceso patvirtinimas įrodomas pateikiant trijų iš eilės partijų, pagamintų taikant aprašytą metodą, rezultatus.

IIIb.2C. Pradinių medžiagų gamyba ir kontrolė

- 1) Šioje dalyje pradinėmis medžiagomis vadinami visi komponentai, naudojami imunologiniam veterinariniam vaistui gaminti.
- 2) Prekyboje esančios paruoštos naudoti adjuvantinės sistemos, pažymėtos prekės ženklu, ir auginimo terpės, kurios naudojamos veikliajai medžiagai gaminti, sudarytos iš kelių veikliajai medžiagai gaminti naudojamų komponentų, laikomos viena pradine medžiaga. Nepaisant to, informacija apie kokybinę ir kiekybinę sudėtį pateikiama, jeigu valdžios institucijos mano, kad tokia informacija yra susijusi su gatavo vaisto kokybe arba bet kokių galimų jo keliu pavoju.
- 3) Jei toms auginimo terpėms ar adjuvantinėms sistemoms ruošti naudojamos gyvūninės kilmės medžiagos, turi būti įtrauktos naudotos gyvūnų rūšys ir audiniai ir įrodoma atitiktis atitinkamiems Europos farmakopėjos sistemos straipsniams, įskaitant bendruosius straipsnius ir bendruosius skyrius.
- 4) Pareiškėjas pateikia dokumentus, kuriais įrodoma, kad pradinės medžiagos, įskaitant sėjines medžiagas, darbinės ląstelių kultūras, serumo partijas ir kitas medžiagas, gautas iš tų rūšių gyvūnų, kurios yra susijusios su USE perdavimu ir veterinarinio vaisto gamyba, atitinka „Rekomendacijų dėl gyvūnų spongiforminių encefalopatijų sukėlėjų plitimo per žmonėms skirtus ar veterinarinius vaistus rizikos mažinimo“ reikalavimus ir atitinkamo Europos farmakopėjos straipsnio reikalavimus. Atitikčiai įrodyti gali būti naudojami Europos vaistų ir sveikatos priežiūros kokybės direktorato išduoti tinkamumo sertifikatai su nuoroda į atitinkamą Europos farmakopėjos straipsnį.
- 5) Dokumentų rinkinyje pateikiamos specifikacijos, informacija apie visų pradinių medžiagų partijų kokybės kontrolei reikalingus atlikti tyrimus ir partijos tyrimo rezultatus pagal visus naudotus komponentus, laikantis šios dalies reikalavimų.

- 6) Norint įrodyti atitiktį nurodytai specifikacijai pateikiami pradinių medžiagų analizės sertifikatai.
- 7) Dažikliai visais atvejais atitinka Tarybos direktyvos 2009/35/EB reikalavimus.
- 8) Antibiotikų naudojimas gamybos metu ir konservantų įtraukimas į gatavo produkto sudėtį turi būti pagrįstas ir atitikti Europos farmakopėjos reikalavimus.
- 9) Naujų pagalbinių medžiagų, t. y. Sąjungoje pirmą kartą veterinarinio vaisto gamybai arba naujam įvedimo būdui naudojamos (-ų) pagalbinės (-ių) vaistą sudarančios (-ių) medžiagos (-ų), gamybos, charakterizavimo ir kontrolės duomenys pateikiami kartu su nuorodomis į pagalbinius saugumo duomenis, tiek ikiklinikinius, tiek ir klinikinius. Jeigu tai dažikliai, atitikties deklaracijos laikomos pakankamomis, kaip nurodyta II.2C2 dalies 3 ir 4 punktuose.

IIIb.2C1. **I farmakopėjas įrašytos pradinės medžiagos**

- 1) Taikomi visų pradinių medžiagų straipsniai, esantys Europos farmakopėje, nebent pateikiamas tinkamas pagrindimas.
- 2) Jeigu pradinių medžiagų Europos farmakopėje nėra, kiekviena valstybė narė, jei vaistai gaminami jos teritorijoje, gali reikalauti laikytis tos valstybės narės nacionalinės farmakopėjos.
- 3) Analizės metodų aprašyti nereikia, pakanka tik pateikti tikslią nuorodą į farmakopėjos straipsnį.
- 4) Kiekvienos pradinių medžiagų gamybinės partijos įprasti tyrimai turėtų būti tokie, kaip nurodyta paraiškoje gauti rinkodaros leidimą. Jei atliekami kiti tyrimai, nenurodyti farmakopėje, pateikiami įrodymai, kad pradinės medžiagos atitinka farmakopėje nurodytus reikalavimus.
- 5) Jei Europos farmakopėjos ar valstybės narės farmakopėjos straipsnio specifikacijos ar kitų nuostatų nepakanka medžiagos kokybei garantuoti, kompetentingos institucijos gali reikalauti iš asmens, pateikusio prašymą dėl rinkodaros leidimo, pateikti išsamesnių duomenų. Apie manomus nepakankamus duomenis informuojamos už atitinkamą farmakopęjį atsakingos institucijos.

IIIb.2C2. **I farmakopėją neįrašytos pradinės medžiagos**

IIIb.2C2.1. **Biologinės kilmės pradinės medžiagos**

- 1) Aprašymas pateikiamas straipsniuose.
- 2) Kai įmanoma, vakcina gaminama remiantis ląstelių kultūrų sistema ir su žinomomis darbinėmis ląstelių kultūromis. Gaminant imunologinių veterinarinių vaistų serumą, reikia nurodyti naudojamų gyvūnų kilmę, bendrąją sveikatos ir imunologinę būklę, naudotų pradinių medžiagų mišinius.
- 3) Apibūdinama pradinių medžiagų kilmė, įskaitant geografinį regioną, bei istorija ir pateikiami atitinkami dokumentai.
- 4) Turi būti pakankamai išsamiai aprašytos pradinių medžiagų, gautų genų inžinerijos būdu, pradinės ląstelės ar padermės, raiškos vektoriaus konstrukcija (pavadinimas, kilmė, replikacijos funkcija, skatintojo reguliatorius (-iai) ir kiti reguliavimo elementai), realiai įterptų DNR ar RNR sekų kontrolė, oligonukleotidų intraląstelinio plazmidinio vektoriaus sekos, plazmidės, naudotos kotransfekcijai, pridėti ar panaikinti genai, galutinės konstrukcijos biologinės savybės ir išreikšti genai, kopijų skaičius ir genetinis stabilumas.
- 5) Veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra arba kurie sudaryti iš genetiškai modifikuotų organizmų (GMO) atveju prie paraiškos dalies, skirtos kokybei, pridedami dokumentai, kurių reikalaujama pagal Direktyvą 2001/18/EB.

- 6) Sėjinės medžiagos, įskaitant darbinės ląstelių kultūras, ir gauti žaliaviniai serumai, skirti antiserumams gaminti, tiriami dėl identiško, o pašalinių patogenų nebuvimas įrodomas pagal Europos farmakopėją.
- 7) Apie visas biologinės kilmės medžiagas, naudojamas bet kuriame gamybos proceso etape, pateikiama informacija. Teiktina ši informacija:
 - a) išsamus medžiagų kilmės aprašas;
 - b) išsamus taikyto apdorojimo, gryninimo ir inaktyvinimo bei gamybos metu naudotų šių procesų ir kontrolės priemonių tinkamumo patvirtinimo aprašas;
 - c) išsamus visų kiekvienos medžiagos serijos užterštumo tyrimų aprašas.
- 8) Jei aptinkama arba įtariama, kad yra pašalinių patogenų, atitinkama medžiaga pašalinama arba perdirbama, siekiant sumažinti jų buvimo riziką taikant patvirtintą apdorojimą. Jeigu po apdorojimo nustatomas ar įtariamas pašalinių medžiagų buvimas, tokia medžiaga naudojama tik jeigu papildomas medžiagos apdorojimas užtikrina pašalinių medžiagų pašalinimą ir (arba) inaktyvinimą; tokių pašalinių patogenų pašalinimas ir (arba) inaktyvinimas įrodomas.
- 9) Jei naudojamos darbinės ląstelių kultūros, turi būti įrodyta, kad ląstelių savybės nepakito iki didžiausio persėjimų skaičiaus, naudojamo gamybai.
- 10) Gyvų susilpnintų vakcinų atveju turi būti patvirtintas darbinės ląstelių kultūros susilpninimo charakteristikų stabilumas. Išskyrus atvejus, kai tam tikra savybė yra susijusi su susilpninimu (pvz., genas žymeklis, šiluminis stabilumas), tai paprastai pasiekama be virulentiškumo atsistatymo tikslinių rūšių gyvūnuose.
- 11) Pareikalavus pateikiami biologinės pradinės medžiagos ar reagentų, naudojamų atliekant tyrimų procedūras, mėginiai, kad kompetentingai institucijai būtų galima atlikti kontrolinius tyrimus.

IIIb.2C2.2. Nebiologinės kilmės pradinės medžiagos

Aprašymas pateikiamas straipsniuose, kuriuose turi būti:

- a) nurodytas pradinės medžiagos pavadinimas, atitinkantis IIIb.2A1 dalies 3 punkto reikalavimus, papildytas moksliniais ar komerciniais sinonimais;
- b) pateiktas pradinės medžiagos aprašas tokia pat forma, kuri naudojama Europos farmakopėjos aprašomajame punkte;
- c) nurodyta pradinės medžiagos funkcija;
- d) nurodyti identifikavimo metodai;
- e) pateikti visi specialūs išpėjimai dėl pradinės medžiagos laikymo sąlygų ir, jei reikia, saugojimo laiko.

IIIb.2D. Gamybos procese atliekami kontroliniai tyrimai

- 1) Dokumentų rinkinyje pateikiami duomenys, susiję su kontroliniais tyrimais, atliekamais tarpiniuose gamybos etapuose, siekiant patikrinti gamybos proceso nuoseklumą ir gatavą vaistą. Kiekvienam kontroliniam tyrimui nustatomos specifikacijos, o analizės metodai aprašomi. Pateikiami parametrai, laikomų labai svarbiais gamybos procesui, kontroliniai tyrimai, nebent pagrįsta elgtis kitaip.
- 2) Inaktyvintos ar toksoidinės vakcinos, inaktyvinimas ar detoksikacija tikrinama kiekviename gamybos etape kaip galima greičiau po inaktyvinimo ar detoksikacijos pabaigos ir po neutralizacijos, jeigu ji atliekama, bet dar iki kito gamybos etapo.
- 3) Pagal Direktyvos 2010/63/ES nuostatas ir Europos konvenciją dėl eksperimentiniais ir kitais mokslo tikslais naudojamų stuburinių gyvūnų apsaugos tyrimai atliekami naudojant kuo mažiau gyvūnų ir sukeliant kuo mažiau skausmo, kančios, streso ar ilgalaikio sužalojimo. Jeigu įmanoma, atliekamas alternatyvus *in vitro* tyrimas, jei taip pakeičiamas gyvūnų naudojimas, sumažinamas jų naudojimo mastas arba sumažinamos jų kančios.

IIIb.2E. Kontroliniai gatavo vaisto tyrimai

- 1) Tiriant gatavą vaistą, visada pakankamai išsamiai aprašomi gatavo vaisto analizės metodai, kad būtų galima vertinti kokybę.
- 2) Kai yra atitinkami farmakopėjų straipsniai ir kai taikomi kiti kontrolės metodai ir ribos, nei nurodytieji Europos farmakopėjoje ar, jei jos nėra, valstybės narės farmakopėjoje, pateikiama įrodymų, kad gatavas vaistas, ištyrus jį pagal šiuos straipsnius, atitinka farmakopėjos kokybės reikalavimus atitinkamai farmacinei formai. Paraiškoje gauti rinkodaros leidimą pateikiamas tyrimų, atliktų su reprezentatyviais kiekvienos gatavo vaisto partijos mėginiais, sąrašas. Nurodomas visos galutinės vakcinos, o ne jos partijos (-ų) tyrimų dažnumas. Nurodomos ir pagrindžiamos bet kokios išleidimo ribos. Pateikiamas su gatavu vaistu atliktų kontrolinių tyrimų patvirtinimas.
- 3) Pateikiama informacija apie pamatinės medžiagos nustatymą ir pakeitimą. Jei buvo naudojamas daugiau kaip vienas pamatinis etalonas, pateikiama vertinimo istorija, kurioje aprašoma, kaip buvo išlaikytas skirtingų etalonų ryšys.
- 4) Jei įmanoma, naudojama pamatinė cheminė ir biologinė Europos farmakopėjos medžiaga. Jei naudojami kiti pamatiniai preparatai ar etalonai, jie identifikuojami ir išsamiai apibūdinami.
- 5) Pagal Direktyvos 2010/63/ES nuostatas ir Europos konvenciją dėl eksperimentiniais ir kitais mokslo tikslais naudojamų stuburinių gyvūnų apsaugos tyrimai atliekami naudojant kuo mažiau gyvūnų ir sukeliant kuo mažiau skausmo, kančios, streso ar ilgalaikio sužalojimo. Jeigu įmanoma, atliekamas alternatyvus *in vitro* tyrimas, jei taip pakeičiamas gyvūnų naudojimas, sumažinamas jų naudojimo mastas arba sumažinamos jų kančios.
- 6) Bendrosios gatavo vaisto charakteristikos

Bendrųjų charakteristikų tyrimai, kai taikoma, yra susiję su išvaizda ir fizikiniais ar cheminiais tyrimais, pvz., laidumo, pH, klampumo ir pan. Pareiškėjas nustato kiekvienos iš šių charakteristikų specifikacijas su atitinkamomis priimtinos ribinėmis vertėmis.
- 7) Veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) identifikavimas

Jeigu būtina, atliekami specifiniai identifikavimo tyrimai. Prireikus identifikavimo tyrimas gali būti derinamas su partijos titro arba potencijos tyrimu.
- 8) Partijos titras ar potencija

Atliekamas kiekvienos partijos veikliosios medžiagos kiekybinis tyrimas siekiant įrodyti, kad kiekviena partija turi atitinkamą potenciją ar titrą jos saugumui ir veiksmingumui užtikrinti.
- 9) Adjuvantų identifikavimas ir analizė

Patikrinamas adjuvantų pobūdis, kiekis ir jų sudedamosios dalys gatavame vaiste, nebent pagrįsta elgtis kitaip.
- 10) Pagalbinių medžiagų identifikavimas ir analizė

Pagal poreikį turi būti atliekami pagalbinės (-ių) medžiagos (-ų) bent identifikavimo tyrimai.

Turi būti atliekami privalomi tyrimai mažiausiam ir didžiausiam konservuojamųjų medžiagų kiekiui nustatyti. Taip pat nustatomas bet kurios pagalbinės medžiagos, galinčios sukelti nepageidaujamą reakciją, didžiausias kiekis.
- 11) Sterilumo ir grynumo tyrimas

Laikantis Europos farmakopėjos, įrodoma, kad parenteriniu būdu duodamuose vaistuose nėra pašalinių patogenų (bakterijų, mikoplazmos, grybų ir, jei reikia, bakterinio endotoksino). Ne skystų, neparenteriniu būdu duodamų vaistų atveju, kai tai tinkamai pagrįsta, vietoj sterilumo tyrimo gali būti priimtina laikytis didžiausios biologinio užkrėtimo ribos.

Atsižvelgiant į imunologinio veterinarinio vaisto rūšį ir gamybos metodą bei sąlygas, atliekami atitinkami tyrimai, įrodantys pašalinių patogenų ar kitų medžiagų nebuvimą. Siekiant įrodyti, kad nėra pašalinių patogenų, taikomas rizika pagrįstas metodas, kaip aprašyta Europos farmakopėjoje.

12) Liekamasis drėgnis

Atliekamas kiekvienos liofilizuoto produkto partijos liekamojo drėgnio tyrimas.

13) Pripildymo tūris

Siekiant įrodyti tinkamą pripildymo tūrį, atliekami atitinkami tyrimai.

IIIb.2F. **Partijų vienodumas**

Siekiant užtikrinti, kad kiekvienos partijos vaisto kokybė yra tokia pati, ir įrodyti atitiktį įprastai gamybai būdingų trijų iš eilės paimtų partijų viso protokolo specifikacijoms, pateikiami visų gamybos metu atliktų ir gatavo vaisto tyrimų rezultatai. Gauti kombinuotų vaistų vienodumo duomenys gali būti naudojami vaisto derivatams, kurių sudėtyje yra vienas ar keli tie patys komponentai.

IIIb.2G. **Stabilumo tyrimai**

1) Stabilumo tyrimai apima veikliosios medžiagos ir gatavo vaisto, įskaitant tirpiklį (-ius), jei reikia, stabilumą.

2) Aprašomi tyrimai, atlikti siekiant pagrįsti galiojimo laiką, rekomenduojamas laikymo sąlygas ir pareiškėjo siūlomas veikliosios medžiagos ir gatavo vaisto specifikacijas pasibaigus galiojimo laikui. Šie tyrimai visada atliekami realiu laiku.

Jei tarpiniai produktai, gauti įvairiais gamybos proceso etapais, yra sandėliuojami, numatomos laikymo sąlygos ir trukmė turi būti tinkamai pagrįstos remiantis turimais stabilumo duomenimis.

3) Gatavo vaisto stabilumo tyrimai atliekami su ne mažiau kaip trimis tipinėmis partijomis, pagamintomis pagal aprašytą gamybos procesą, ir galutinėje (-se) pakuotėje (-se) supakuotais vaistais; šie tyrimai apima biologinius bei fizikinius ir cheminius stabilumo tyrimus, kurie atliekami reguliariais intervalais su gatavu vaistu iki 3 mėnesių po deklaruojamo galiojimo laiko pabaigos.

4) Apibendrinime turi būti pateikti tyrimų duomenys, kuriais patvirtinamas siūlomas galiojimo laikas laikant rekomenduojamomis sąlygomis. Į stabilumo tyrimo rezultatus atsižvelgiama nustatant atitinkamas formuluotės ir išleidimo specifikacijas, kad būtų užtikrinta produkto atitiktis nurodytam galiojimo laikotarpiui.

5) Kai vaistas duodamas su pašaru, reikia pateikti reikiamų duomenų apie jo galiojimo laiką įvairiuose maišymo etapuose įprastomis naudojimo sąlygomis, kai maišoma pagal rekomenduojamas instrukcijas.

6) Jei prieš duodant gatavą vaistą jį reikia atskiesti arba jis duodamas su geriamu vandeniu, būtina pateikti siūlomą atskiesto pagal rekomendacijas vaisto galiojimo laiką. Būtina nurodyti atitinkamus tokio vaisto galiojimo laiką patvirtinančius duomenis.

7) Gauti kombinuotų vaistų stabilumo duomenys gali būti naudojami, kai tinkamai pagrįsta, vaisto derivatams, kurių sudėtyje yra vienas ar keli tie patys komponentai.

8) Daugiadozių talpyklių atvejais, jeigu reikia, pateikiami stabilumo duomenys, kuriais pagrindžiamas vaisto galiojimo laikas pirmą kartą atkimšus arba atidarius, ir apibūdinama galiojimo laiko pradėjus naudoti specifikacija.

9) Taip pat nurodomas visų konservantų veiksmingumas.

10) Gali pakakti informacijos apie konservantų veiksmingumą kituose panašiuose imunologiniuose veterinariniuose vaistuose.

- 11) Jei veikliosios medžiagos yra sandėliuojamos, numatomos laikymo sąlygos ir trukmė nustatomos remiantis stabilumo duomenimis. Šiuos duomenis galima gauti ištyrus pačias veikliąsias medžiagas arba atliekant atitinkamus gatavo vaisto tyrimus.

IIIb.2H. **Kita informacija**

Į dokumentus gali būti įtraukta su imunologinio veterinarinio vaisto kokybe susijusi informacija, neaprašyta šiame skirsnyje.

IIIb.3. **3 dalis. Saugos dokumentai (saugumo ir liekanų tyrimai)**

IIIb.3A. **Bendrieji reikalavimai**

- 1) Saugos dokumentai turi būti tinkami, kad būtų galima įvertinti:
 - a) imunologinio veterinarinio vaisto, kai jis skiriamas tikslinėms rūšims, saugumą ir bet koki nepageidaujamą poveikį, kuris gali pasireikšti siūlomomis naudojimo sąlygomis; šis nepageidaujamas poveikis turi būti įvertintas, lyginant duomenis su vaisto teikiama nauda;
 - b) galimą žalingą veterinarinio vaisto ar medžiagos liekanų iš gydytų gyvūnų pagamintuose maisto produktuose poveikį žmogui;
 - c) galimą riziką dėl žmogaus sąlyčio su veterinariniu vaistu, pavyzdžiui, duodant veterinarinį vaistą gyvūnui;
 - d) galimą pavojų aplinkai, susijusį su veterinarinio vaisto naudojimu.
- 2) Ikiklinikiniai tyrimai atliekami laikantis geros laboratorinės praktikos (GLP) reikalavimų.

Ne pagal GLP atliekami netikslinių rūšių tyrimai, taip pat tyrimai, kurių metu vertinamos imunologinės, biologinės ir genetinės vakcinų savybės tinkamai kontroliuojamomis sąlygomis, gali būti priimtini. Kiti nukrypimai pagrindžiami.
- 3) Visi saugumo tyrimai atliekami pagal išsamų, gerai apgalvotą ir raštu dar iki tyrimų pradžios išdėstytą tyrimų protokolą. Sudarant tyrimų protokolą ir atliekant tyrimus, turi būti užtikrinama tiriamųjų gyvūnų gerovė ir jos veterinarinė priežiūra.
- 4) Saugumo tyrimai organizuojami, vykdomi, duomenys renkami, pateikiami ir patvirtinami pagal iš anksto raštu pateiktas metodikas.
- 5) Klinikiniai tyrimai (lauko tyrimai) atliekami laikantis nustatytų geros klinikinės praktikos (GKP) principų. Nukrypimai pagrindžiami;
- 6) Saugumo tyrimai atitinka Europos farmakopėjos reikalavimus. Nukrypimai pagrindžiami;
- 7) Saugumo tyrimai turi būti atliekami su tomis gyvūnų rūšimis, kurioms yra skirti vaistai. Naudotina dozė turi būti rekomenduojamas naudoti vaisto kiekis, o partijos saugumo tyrimams atlikti atrenkamos iš partijos ar partijų, pagamintų pagal paraiškos 2 dalyje aprašytą gamybos procesą.
- 8) B.1, B.2 ir B.3 skirsniuose aprašytuose laboratoriniuose tyrimuose naudotinoje veterinarinio vaisto dozėje turi būti maksimalus titras, antigeno kiekis arba potencija. Jeigu būtina, antigeno koncentracija gali būti pakeista, kad būtų pasiekta reikalaujama dozė.
- 9) Imunologinio veterinarinio vaisto saugumas turi būti įrodytas kiekvienai iš tikslinės gyvūnų rūšies kategorijų, kurioms jis rekomenduojamas, naudojant vaistą kiekvienu iš rekomenduojamų būdų bei metodų ir laikantis siūlomo įvedimo į organizmą laiko. Jei mokslškai pagrįsta, gali būti taikomas blogiausias įvedimo į organizmą būdo ir metodo scenarijus.

- 10) Į B.6 skirsnį įtraukti specialūs reikalavimai, skirti imunologiniams veterinariniams vaistams, kuriuose sudaro gyvi organizmai.
- 11) Išsami informacija ir dokumentai, kurie pridedami prie paraiškos dėl rinkodaros leidimo, pateikiami laikantis IIIb.4B dalies 4 punkte ir IIIb.4C dalies 3 punkte apibūdintų ikiklinikinių tyrimų ir klinikinių tyrimų reikalavimų..

IIIb.3B. **Ikiklinikiniai tyrimai**

1) Vienkartinės dozės įvedimo į organizmą saugumas

Imunologinis veterinarinis vaistas skiriamas rekomenduojama doze ir visais iš rekomenduojamų įvedimo būdų ir metodų visų tikslinių rūšių ir kiekvienos atitinkamos kategorijos (pvz., atitinkamai mažiausio leistino amžiaus, palikuonių besilaukiančių patelių) gyvūnams, kuriems numatoma jį skirti.

Gyvūnai stebimi ir kasdien tiriami, ar nėra sisteminių ir vietinių reakcijų požymių tol, kol nebesitikima naujos reakcijos, tačiau bet kuriuo atveju stebėti ir tirti reikia ne trumpiau kaip 14 dienų nuo imunologinio veterinarinio vaisto įvedimo į organizmą. Prireikus atliekama išsami makroskopinė ir mikroskopinė injekcijos vietos analizė po skerdimo. Stebimi kiti objektyvūs kriterijai – rektalinė temperatūra, zootechniniai rezultatai.

Šis tyrimas gali būti kartotinių dozių tyrimo, reikalaujamo pagal 3 punktą, dalis arba gali būti neatliekamas, jeigu pagal 2 punktą reikalaujami perdozavimo tyrimo rezultatai neparodė jokių reikšmingų sisteminių ar vietinių reakcijų požymių. Jeigu tyrimas neatliekamas, perdozavimo tyrimo metu pastebėtomis sisteminėmis arba vietinėmis reakcijomis turi būti remiamasi vaisto apraše apibūdinant vaisto saugumą.

2) Vienkartinio perdozavimo saugumas

Reikalaujama atlikti tik gyvų organizmų turinčių imunologinių veterinarinių vaistų perdozavimo tyrimą.

Imunologinis veterinarinis vaistas, paprastai susidedantis iš dešimt dozių, skiriamas per didelę dozę ir visais iš rekomenduojamų įvedimo į organizmą būdų ir metodų tikslinių rūšių jautriausių kategorijų gyvūnams, išskyrus tuos atvejus, kai yra pagrįstų motyvų taikyti kelis panašius įvedimo į organizmą būdus tik pačios jautriausios kategorijos gyvūnams. Jeigu imunologiniai veterinariniai vaistai švirkščiami, dozės ir įvedimo į organizmą būdas (-ai) ir metodas (-ai) parenkami atsižvelgiant į didžiausią tūrį, kuris gali būti suleistas vienu išvirkštimu.

Gyvūnai kasdien stebimi ir tiriama, ar nėra sisteminės ar vietinės reakcijos požymių, ne trumpiau kaip 14 dienų nuo imunologinio veterinarinio vaisto įvedimo į organizmą. Stebimi kiti kriterijai – rektalinė temperatūra ir zootechniniai rezultatai.

Prireikus atliekama išsami makroskopinė ir mikroskopinė injekcijos vietos analizė po skerdimo, jeigu tai nebuvo atlikta pagal 1 punktą.

3) Kartotinių vienkartinių dozių įvedimo į organizmą saugumas

Jeigu imunologinis veterinarinis vaistas įvedamas į organizmą daugiau nei vieną kartą, kaip pagrindinės įvedimo į organizmą schemos dalis, kartotinių dozių įvedimo į organizmą tyrimas reikalingas siekiant nustatyti bet kokią nepageidaujamą poveikį, kurį sukelia toks įvedimo į organizmą.

Šis tyrimas atliekamas su jautriausių tikslinių rūšių kategorijų (pavyzdžiui, tam tikros veislės, amžiaus grupės) gyvūnais, įvedant į organizmą imunologinį veterinarinį vaistą kiekvienu rekomenduojamu įvedimo į organizmą būdu ir metodu.

Įvedimų į organizmą skaičius neturi būti mažesnis už didžiausią rekomenduojamą skaičių; jeigu tai vakcinos, atsižvelgiama į pirminės vakcinacijos ir pirmosios revakcinacijos injekcijų skaičių.

Intervalas tarp įvedimų į organizmą gali būti trumpesnis nei nurodytasis vaisto apraše. Pasirinktas intervalas pagrindžiamas atsižvelgiant į siūlomas naudojimo sąlygas.

Gyvūnai kasdien stebimi ir tiriama, ar nėra sisteminės ar vietinės reakcijos požymių, ne trumpiau kaip 14 dienų nuo imunologinio veterinarinio vaisto įvedimo į organizmą. Stebimi kiti objektyvūs kriterijai – rektalinė temperatūra, zootechniniai rezultatai.

4) Reprodukcinės funkcijos tyrimas

Reprodukcinės funkcijos tyrimas atliekamas, kai imunologinis veterinarinis vaistas yra skirtas arba gali būti naudojamas vaikingoms patelėms arba dedeklėms ir kai duomenys rodo, kad pradinė medžiaga, iš kurios gautas produktas, gali kelti riziką.

Reprodukcinė patinų, nevaikingų ir vaikingų patelių funkcija tiriama skyrus imunologinio veterinarinio vaisto rekomenduojamą dozę jautriausiu įvedimo į organizmą būdu ir metodu.

Imunologinių veterinarinių vaistų, kuriuos rekomenduojama naudoti vaikingoms patelėms, reprodukcinės funkcijos tyrimas apima įvedimo į organizmą saugumą per visą nėštumo laikotarpį arba per konkretų nėštumo laikotarpį, atsižvelgiant į numatomą vaisto naudojimo paskirtį.

Stebėjimo laikotarpis pratęsiamas iki jauniklių atsivedimo, kad būtų galima ištirti galimą žalingą poveikį palikuoniams, įskaitant teratogeninį ir abortą sukeliantį poveikį.

Šie tyrimai gali būti saugumo tyrimų, aprašytų 1, 2, 3 punktuose arba IIIb.3C skirsnyje nurodytuose lauko tyrimuose, dalis.

5) Imunologinių funkcijų tyrimas

Atitinkami imunologinių funkcijų tyrimai atliekami tada, kai kyla įtarimų, jog imunologinis veterinarinis vaistas gali neigiamai paveikti vakcinuoto gyvūno arba jo palikuonių imuninį atsaką.

6) Specialieji reikalavimai gyvosioms vakcinoms.

1) Vakcininės padermės išplitimas

Reikia ištirti vakcininės padermės perdavimo galimybes nuo vakcinuoto gyvūno nevakcinuotiems tiksliniams gyvūnams, skiriant ją tokiu būdu, kuriuo perdavimo rizika yra didžiausia. Be to, gali prireikti ištirti, kaip ta padermė gali būti perduota tiems kitos rūšies gyvūnams, kuriems imunologinis veterinarinis vaistas nėra skirtas, bet kurie gali būti labai imlūs gyvai vakcininei padermei. Turi būti pateiktas gyvūnų persėjimų gyvūnams, kurie gali įvykti įprastomis naudojimo sąlygomis, skaičiaus ir galimų pasekmių įvertinimas.

2) Išplitimas vakcinuotame gyvūne

Reikia ištirti organizmo išplitimą išmatose, šlapime, piene, kiaušiniuose, burnos, nosies ir kituose sekretuose. Gali prireikti nustatyti, kaip vakcininės padermės plinta gyvūnuose, atkreipiant ypatingą dėmesį į tuos organus, kur jos gali replikuotis. Jeigu gyvos vakcinos nuo zoonozų, kaip apibrėžta Europos Parlamento ir Tarybos direktyvoje 2003/99/EB, būtų naudojamos maistiniams gyvūnams, šie tyrimai atliekami atsižvelgiant, visų pirma, į organizmo išlikimą injekcijos vietoje.

3) Virulentiškumo padidėjimas

Virulentiškumo padidėjimas arba atsistatymas tiriamas su pirminiu pasėliu. Jeigu nėra pakankamo pirminio pasėlio kultūros kiekio, naudojama mažiausio persėjimų skaičiaus darbinė ląstelių kultūra. Kitokių persėjimo galimybių taikymas turi būti pagrįstas. Pirmą kartą turi būti vakcinuojama tokiu įvedimo į organizmą būdu ir metodu, kai yra didžiausia virulentiškumo padidėjimo, kuris yra vakcinos vartimo virulentiška požymis, tikimybė. Tiriant tikslinius gyvūnus atliekami serijiniai persėjimai naudojant penkias gyvūnų grupes, išskyrus tuos atvejus, kai pagrįstas didesnis persėjimų skaičius arba organizmas iš tiriamų gyvūnų išsiskiria greičiau. Jeigu organizmo replikacija nėra adekvati, su tikslinių rūšių gyvūnais atliekama tiek persėjimų, kiek įmanoma.

4) Vakcininės padermės biologinės savybės

Gali prireikti atlikti tokius kitus būtinus tyrimus, kurie leistų kaip galima tiksliau nustatyti vakcininei padermei būdingas biologines savybes (pvz., neurotropizmą).

Vakcinų, kurių sudėtyje yra gyvas (-ų) genetiškai modifikuotas (-ų) organizmas (-ų), atveju, kai svetimo geno produktas yra įterptas į padermę kaip struktūrinis baltymas, atsižvelgiama į padermės tropizmo ar virulentiškumo pasikeitimo riziką ir prireikus atliekami specialūs tyrimai.

5) Genominė padermių rekombinacija arba pasikeitimas

Reikia įvertinti genominės rekombinacijos ar pasikeitimo galimybę su lauko ar kitomis mikroorganizmų padermėmis ir aptarti tokių įvykių pasekmes.

7) Naudotojo saugumas

Šiame skirsnyje aptariamas IIIb.3A–IIIb.3B dalyse nustatytas poveikis, siejamas su vaisto poveikio žmonėms pobūdžiu ir mastu, siekiant pateikti atitinkamus perspėjimus naudotojui ir kitas rizikos mažinimo priemonės.

Naudotojų saugos klausimas sprendžiamas vadovaujantis atitinkamomis Agentūros paskelbtomis gairėmis.

8) Sąveikos

Jeigu vaisto apraše yra suderinamumo su kitais veterinariniais vaistais patvirtinimas, tiriamas šio derinio saugumas. Turi būti aprašytos visos žinomos sąveikos su kitais vaistais.

IIIb.3C. **Klinikiniai tyrimai**

Jeigu nėra pagrįsta kitaip, ikiklinikinių tyrimų rezultatai papildomi klinikinių tyrimų duomenimis, tiriant partijas, atitinkančias gamybos procesą, aprašytą paraiškoje gauti rinkodaros leidimą. Tuose pačiuose klinikiniuose tyrimuose gali būti tiriami ir saugumas, ir veiksmingumas.

IIIb.3D. **Rizikos aplinkai vertinimas**

1) Rizikos aplinkai vertinimas atliekamas siekiant įvertinti galimą kenksmingą poveikį, kurį aplinkai gali turėti veterinarinio vaisto naudojimas, ir nustatyti tokio poveikio riziką. Šio vertinimo metu taip pat nustatomos visos atsargumo priemonės, kurių gali reikėti mažinant tokią riziką.

2) Šį vertinimą sudaro du etapai. Pirmasis etapas yra privalomas visais atvejais. Išsami informacija apie vertinimą pateikiama pagal Agentūros paskelbtas gaires. Jame nurodomas galimas vaisto poveikis aplinkai ir su tokiu poveikiu susijęs rizikos lygis, pirmiausia atsižvelgiant į šiuos aspektus:

- a) tikslines gyvūnų rūšis ir pasiūlytas naudojimo ypatybes;
- b) įvedimo į organizmą būdą ir metodą, ypač jei yra galimybė vaistui patekti tiesiai į ekosistemas;
- c) galimą vaisto, jo veikliųjų medžiagų ekskreciją ar sekreciją iš gydytų gyvūnų į aplinką ir jų patvarumą tokiuose ekskretuose ar sekretuose;
- d) nepanaudoto ar išsipylusio vaisto sunaikinimą.

3) Jeigu naudojamos gyvų vakcinų padermės, kurios gali sukelti zoonozes, vertinama rizika žmonėms.

4) Jeigu po pirmo etapo paaiškėja, kad vaistas gali kelti riziką aplinkai, būtina atlikti antrąjį etapą – įvertinti atitinkamą (-us) potencialų (-ius) veterinarinio vaisto pavojų (-us) aplinkai. Prireikus atliekami kiti vaisto poveikio aplinkai tyrimai (dirvožemiui, vandeniui, orui, vandens sistemoms, netiksliniams organizmams).

5) DNR vakcinų atveju ypatingą susirūpinimą kelia galimas DNR migracijos į lytinių liaukų audinius pavojus ir galimas DNR pernešimas į vakcinuotų patinų ir patelių germinacinės linijos ląsteles, taigi ir galimas jų perdavimas palikuoniams. Pareiškėjas įvertina ir aptaria galimą riziką (-as), kurią (-ias) tokie imunologiniai veterinariniai vaistai gali kelti žmonių sveikatai ir aplinkai (įskaitant augalus ir gyvūnus). Nustačius galimą (-as) riziką (-as), atliekami vakcinos poveikio tyrimai, atsižvelgiant į vakcinos naudojimą gyvūnams augintiniams arba maistiniams gyvūnams, siekiant suteikti informacijos šiuo klausimu.

IIIb.3E. Reikalaujamas veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra arba kurie sudaryti iš genetiškai modifikuotų organizmų, vertinimas

- 1) Jeigu veterinarinių vaistų sudėtyje yra arba jie sudaryti iš genetiškai modifikuotų organizmų (GMO), prie paraiškos pridedami pagal Direktyvos 2001/18/EB 2 straipsnį ir C dalį bei su GMO susijusias konkrečias gaires reikalingi dokumentai.
- 2) Kiekvienu konkrečiu atveju tiksliai įvertinamas galimas neigiamas poveikis žmonių sveikatai ir aplinkai, kuris gali atsirasti dėl genų perkėlimo iš GMO į kitus organizmus arba genetinių modifikacijų. Tokio rizikos aplinkai vertinimo tikslas – nustatyti ir įvertinti galimą tiesioginį ir netiesioginį, staigų arba uždelstą neigiamą GMO poveikį žmonių sveikatai ir aplinkai (įskaitant augalus ir gyvūnus) ir šis vertinimas atliekamas pagal Direktyvos 2001/18/EB II priedo principus.

IIIb.3F. Liekanų tyrimai, įtraukiami į ikiklinikinius tyrimus

- 1) Imunologinių veterinarinių vaistų liekanų tyrimų paprastai atlikti nereikia.
- 2) Jei gaminant maistiniams gyvūnams skirtus imunologinius veterinarinius vaistus naudojami antibiotikai, adjuvantai, konservantai ar bet kuri kita pagalbinė medžiaga ir (arba) jie yra įtraukti į galutinę formulę, atsižvelgiama į liekanų, esančių maisto produktuose, gautuose iš gydytų gyvūnų, poveikį vartotojams ir atitiktį DLK teisės aktams. Atsižvelgiama į poveikį vartotojų saugai, atsirandantį dėl galimo liekanų buvimo gatavame vaiste.
- 3) Gyvų vakcinų nuo gerai žinomų zoonozinių ligų atveju gali būti reikalaujama ne tik atlikti plitimo tyrimus, bet ir nustatyti vakcinos organizmų liekanų injekcijos vietoje. Prireikus tiriamas tokių liekanų poveikis.
- 4) Remiantis atliktais liekanų tyrimais, turi būti siūloma išlauka ir aptariamas jos tinkamumas.

IIIb.4. 4 dalis. Veiksmingumo dokumentai (ikiklinikiniai ir klinikiniai tyrimai)**IIIb.4A. Bendrieji reikalavimai**

- 1) Turi būti laikomasi šių bendrųjų formos reikalavimų:
 - a) veiksmingumo tyrimai atitinka bendruosius Europos farmakopėjos reikalavimus; nukrypimai pagrindžiami;
 - b) pagrindinį parametą, kuriuo grindžiamas veiksmingumo nustatymas, turi apibrėžti tyrėjas tyrimo plano rengimo metu ir jis neturi būti keičiamas užbaigus tyrimą;
 - c) planuojama statistinė analizė išsamiai aprašoma tyrimų protokoluose;
 - d) antigenai ar vakcinos padermės pasirenkami remiantis epizootiniais duomenimis;
 - e) laboratoriniai veiksmingumo tyrimai turi būti kontroliuojami tyrimai, įskaitant negydytus kontrolinius gyvūnus, nebent tai nebūtų pagrįsta gyvūnų gerovės požiūriu, o veiksmingumą galima įrodyti kitaip.

- 2) Paprastai ikiklinikiniai tyrimai pagrindžiami lauko sąlygomis atliekamais tyrimais.

Kai ikiklinikiniai tyrimai visiškai pagrindžia vaisto apraše pateiktus teiginius, lauko sąlygomis atliekamų tyrimų atlikti nereikia.

Jeigu nėra pagrįsta kitaip, ikiklinikinių tyrimų rezultatai papildomi klinikinių tyrimų duomenimis, tiriant partijas, atitinkančias gamybos procesą, aprašytą paraiškoje gauti rinkodaros leidimą. Tuose pačiuose klinikiniuose tyrimuose gali būti tiriami ir saugumas, ir veiksmingumas.

- 3) Visi tyrimai aprašomi pakankamai išsamiai, kad kompetentingos institucijos galėtų juos tinkamai įvertinti. Turi būti įrodytas visų tyrime taikytų metodų pagrįstumas.
- 4) Pateikiami ne tik palankūs, bet ir nepalankūs rezultatai:
 - a) imunologinio veterinarinio vaisto veiksmingumas turi būti įrodytas kiekvienai iš tikslinės gyvūnų rūšies kategorijų, kurioms jis rekomenduojamas, naudojant vaistą kiekvienu iš rekomenduojamų būdų bei metodų ir laikantis siūlomo įvedimo į organizmą laiko. Jeigu nėra pagrįsta elgtis kitaip, nustatoma imuniteto įgijimo pradžia ir jo trukmė, paremta tyrimų duomenimis.
 - b) Jei reikia, tinkamai įvertinama pasyviai įgytų arba motininių antikūnų įtaka vakcinų veiksmingumui, kai vaistas duodamas gyvūnams, sulaukusiems tokio amžiaus, kai jie vis dar turi per motiną įgytą imunitetą.
 - c) Polivalentinių arba kombinuotų imunologinių veterinarinių vaistų atveju įrodomas kiekvieno komponento veiksmingumas. Jeigu vaistą rekomenduojama naudoti kartu su kitu veterinariniu vaistu arba tuo pačiu metu abu, tokio derinio veiksmingumas įrodomas atitinkamais tyrimais. Aprašomos visos žinomos sąveikos su kitais veterinariniais vaistais.
 - d) Kai vaistas yra pareiškėjo rekomenduojamosios vakcinacijos schemos dalis, reikia įrodyti, kad jis veikia kaip veterinarinio imuninio vaisto poveikio stimulatorius, modifikatorius arba daro įtaką visai vakcinacijos schemai.
 - e) Naudotina dozė turi būti rekomenduojamas naudoti vaisto kiekis, o partijos veiksmingumo tyrimams atlikti atrenkamos iš partijos ar partijų, pagamintų pagal paraiškos 2 dalyje aprašytą gamybos procesą.
 - f) Diagnostinių imunologinių veterinarinių vaistų, duodamų gyvūnams, atveju pareiškėjas nurodo, kaip interpretuoti reakcijų į vaistą duomenis.
 - g) Dėl vakcinų, numatomų naudoti vakcinuotiems ir užkrėstiems gyvūnams atskirti (žymėtosios vakcinos), kai veiksmingumas grindžiamas diagnostikos *in vitro* tyrimais, pateikiami pakankami duomenys apie diagnostinius tyrimus, kad būtų galima adekvačiai vertinti teiginius apie žymenų savybes.

IIIb.4B. **Ikiklinikiniai tyrimai**

- 1) Tyrimai veiksmingumui įrodyti paprastai atliekami gerai kontroliuojamomis laboratorinėmis sąlygomis, užkrečiant tikslinį gyvūną po to, kai jis gavo imunologinį veterinarinį vaistą rekomenduojamomis naudojimo sąlygomis. Jeigu įmanoma, sąlygos, kuriomis atliekamas užkrėtimas, turi būti atitikti natūralios infekcijos sąlygas. Pateikiama išsami informacija apie užkrato padermę ir jos tinkamumą.
- 2) Gyvų vakcinų atveju veiksmingumo tyrimams naudojamas vaistas paimamas iš partijos (-ų), kurios (-ių) titras arba potencija yra minimali. Jeigu tai kiti vaistai – tiriami vaistai iš partijų, kurių tikėtinas titras arba potencija galiojimo laiko pabaigoje yra minimalūs, nebent būtų pagrįsta kitaip.
- 3) Dokumentuose, jeigu įmanoma, reikia nurodyti imunologinio veterinarinio vaisto, panaudoto rekomenduojamu įvedimo į organizmą būdu, sukeltą tiksliniam gyvūnui imuninės reakcijos tipą (ląstelinis ir (arba) humoralinis, vietinės ir (arba) generalizuotos imunoglobulinų klasės).
- 4) Būtina pateikti šiuos visų ikiklinikinių tyrimų duomenis:
 - a) santrauką;
 - b) atitikties ikiklinikinių tyrimų gerai laboratorinei praktikai patvirtinimą, jei reikia;
 - c) įstaigos, atlikusios tyrimą, pavadinimą;

- d) išsamų tyrimo protokolą, kuriame aprašyti taikyti metodai, naudotos medžiagos ir įranga, gyvūnų rūšis, veislė, kategorija, kilmė, identifikacija ir skaičius, taikytos laikymo ir šėrimo sąlygos (nurodyti, be kita ko, ar gyvūnai buvo be specifinių patogenų ir (arba) specifinių antikūnų, kiek ir kokių priedų buvo dedama į pašarą), imunologinio veterinarinio vaisto dozė, įvedimo į organizmą būdas, laikas ir įvedimo į organizmą datos bei taikyti statistiniai metodai ir jų pagrindimas;
- e) kontrolinių gyvūnų duomenis, ar jie gavo placebą, ar visai nebuvo gydyti;
- f) gydytų gyvūnų atveju, jei tinka – ar jie gavo tiriamą vaistą ar kitą Sąjungoje leidžiamą vaistą;
- g) aprašytus visus bendrus ir atskirus stebėjimo duomenis, gautus palankius ir nepalankius rezultatus, nurodant vidutinius dydžius ir nuokrypius. Duomenys turi būti pakankamai išsamiai aprašyti, kad būtų galima juos kritiškai vertinti nepriklausomai nuo autoriaus interpretacijos. Individualūs duomenys turėtų būti pateikti lentelėse. Siekiant paaiškinti ar iliustruoti rezultatus gali būti pateikiamos ir įrašų kopijos, mikrofotografijos ir kt.;
- h) stebėtų nepageidaujamų reakcijų kilmę, dažnumą ir trukmę;
- i) gyvūnų skaičių, su kuriais tyrimai buvo nutraukti anksčiau, ir priežastis, kodėl taip įvyko;
- j) statistinę rezultatų analizę, kai tai buvo numatyta tyrimų programoje, ir duomenų variantiškumą;
- k) duomenis apie pasireiškusias interkurentines ligas ir jų tolesnę eigą;
- l) visus duomenis apie veterinarinius vaistus (kitus nei tiriamieji), kuriuos teko taikyti tyrimo metu;
- m) visas kitas pastabas ir nukrypimus nuo protokolo ir galimą poveikį rezultatams;
- n) objektyvų gautų tyrimų rezultatų aptarimą, pagal kurį galima spręsti apie vaisto saugumą ir veiksmingumą.

IIIb.4C. **Klinikiniai tyrimai**

- 1) Jeigu nėra pagrįsta kitaip, ikiklinikinių tyrimų rezultatai papildomi lauko tyrimų duomenimis, tiriant partijas, atitinkančias gamybos procesą, aprašytą paraiškoje gauti rinkodaros leidimą. Tame pačiame lauko tyrime gali būti tiriami ir saugumas, ir veiksmingumas.
- 2) Kai ikiklinikiniais tyrimais nepavyksta įrodyti imunologinio veterinarinio vaisto veiksmingumo, galima pateikti tik lauko tyrimų rezultatus.
- 3) Duomenys apie lauko tyrimus turi būti pakankamai išsamūs, kad juos būtų galima objektyviai vertinti. Būtina pateikti:
 - a) santrauką;
 - b) atitikties gerai klinikinei praktikai patvirtinimą;
 - c) už tyrimus atsakingo asmens vardą, pavardę, pareigas ir kvalifikaciją;
 - d) imunologinio veterinarinio vaisto naudojimo vietą, datą ir tapatybės kodą, kuris gali būti susijęs su gyvūno (-ų) savininko pavarde bei adresu;
 - e) išsamų tyrimo protokolą, kuriame aprašyti metodai, naudotos medžiagos ir įranga, imunologinių veterinarinių vaistų įvedimo į organizmą būdas ir metodas, įvedimo į organizmą laikas, dozė, gyvūnų kategorijos, stebėjimų trukmė, serologinės reakcijos ir kitokie gyvūnų tyrimai, atlikti po imunologinio veterinarinio vaisto įvedimo į organizmą;
 - f) kontrolinių gyvūnų duomenis, ar jie gavo placebą, konkuruojantį vaistą, ar visai nebuvo gydyti;
 - g) identifikacinius duomenis apie kontrolinius ir gydytus gyvūnus (grupiniu būdu ar individualiai), nurodant rūšį, veislę, amžių, svorį, lytį ir fiziologinę būklę;

- h) trumpą auginimo būdo ir šėrimo aprašymą, patikslinant visų pašarų priedų pobūdį ir kiekius;
- i) visus stebėjimų, atlikimo duomenis ir rezultatus (kartu su vidurkiais ir standartiniais nuokrypiais); nurodomi individualūs duomenys, jeigu buvo atlikti tyrimai ir matavimai su individualiais;
- j) statistinę rezultatų analizę, kai tai buvo numatyta tyrimų programoje, ir duomenų variantiškumą;
- k) visus stebėjimų duomenis ir tyrimų rezultatus, palankius ir nepalankius, nurodant visus stebėjimus ir objektyvių aktyvumo tyrimų rezultatus, reikalingus vaistui vertinti; nurodomi taikyti tyrimo metodai ir paaiškinti visi reikšmingi rezultatų svyravimai;
- l) poveikį gyvūno zootechniniams rodikliams;
- m) gyvūnų skaičių, su kuriais tyrimai buvo nutraukti anksčiau, ir priežastis, kodėl taip įvyko;
- n) stebėtų nepageidaujamų reakcijų kilmę, dažnumą ir trukmę;
- o) duomenis apie pasireiškusias interkurentines ligas ir jų tolesnę eigą;
- p) visus duomenis apie veterinarinius vaistus (kitus nei tiriamieji), taikytus prieš tyrimą, tyrimo metu arba per stebėjimo laikotarpį; pastebėtą jų sąveiką;
- q) visas kitas pastabas ir nukrypimus nuo protokolo ir galimą poveikį rezultatams;
- r) objektyvų gautų tyrimų rezultatų aptarimą, pagal kurį galima spręsti apie vaisto saugumą ir veiksmingumą.

IV SKIRSNIS

SPECIALIŲ PARAIŠKŲ GAUTI RINKODAROS LEIDIMĄ REIKALAVIMAI

IV.1. Generinių veterinarinių vaistų paraiškos

- IV.1.1. Paraiškose, pagrįstose 18 straipsniu („Generiniai veterinariniai vaistai“), pateikiami šio priedo II skirsnio 1 ir 2 dalyse nurodyti duomenys. Prireikus pagal 18 straipsnio 7 dalį įtraukiamas rizikos aplinkai vertinimas. Be to, dokumentų rinkinyje pateikiami duomenys, įrodantys, kad vaisto kokybinė ir kiekybinė veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) sudėtis ir farmacinė forma yra tokia pati kaip referencinio vaisto; ir duomenys, rodantys biologinį ekvivalentiškumą referenciniam vaistui arba pagrindimą, kodėl tokie tyrimai nebuvo atlikti remiantis nustatytomis gairėmis. Visos greito atpalaidavimo oralinės farmacinės formos yra laikomos ta pačia farmacine forma.

Biologinių (įskaitant imunologinius) veterinarinių vaistų atveju standartinis bendrasis metodas iš esmės laikomas netinkamu ir taikomas mišrusis metodas (žr. IV.2 dalį).

- IV.1.2. Generinių veterinarinių vaistų kritinėse saugumo ir veiksmingumo ekspertų ataskaitose pateikiama visų pirma:

- a) teiginio apie bioekvivalentiškumą pagrindas;
- b) veikliosios medžiagos ir gatavo vaisto partijose (ir, kai reikia, skaidymosi produktuose, susidarančiuose sandėliuojant) esančių priemonių santrauka bei šių priemonių įvertinimas;
- c) bioekvivalentiškumo tyrimų vertinimas arba kita informacija, kuri gali pagrįsti teiginį apie bioekvivalentiškumą pagal atitinkamas Agentūros paskelbtas gaires;
- d) papildomi duomenys, įrodantys įvairių druskų, esterių arba derivatų, esančių leidžiamoje veikliojoje medžiagoje, saugumo ir veiksmingumo ypatybių lygiavertiškumą;

- e) vartotojų saugos rizikos vertinimo peržiūra, daugiausia dėmesio skiriant generinių ir referencinių veterinarinių vaistų (pavyzdžiui, pagalbinių medžiagų sudėties) skirtumams;
- f) rizikos aplinkai vertinimo peržiūra, jei reikia.

IV.1.3. Generinio veterinarinio vaisto, kurio sudėtyje yra antimikrobinės medžiagos, paraiškoje pateikiama informacija apie atsparumo lygį, kaip žinoma iš bibliografinių duomenų.

IV.1.4. Jeigu tai generinis veterinarinis vaistas, kurio sudėtyje yra antiparazitinės medžiagos, pateikiama informacija apie atsparumo lygį, kaip žinoma iš bibliografinių duomenų.

IV.1.5. Pateikiami šie generinių veterinarinių vaistų, numatomų skirti švirkščiant į raumenis, po oda ar transderminiu būdu, papildomi duomenys:

- a) lygiavėčio arba skirtingo liekanų pasišalinimo iš įvedimo į organizmą vietos įrodymai, kurie gali būti grindžiami atitinkamų liekanų pasišalinimo tyrimais;
- b) tikslinio gyvūno vaisto toleravimo įvedimo į organizmą vietoje įrodymai, kurie gali būti grindžiami atitinkamais tikslinių gyvūnų vaistų toleravimo tyrimais.

IV.2. **Mišriųjų veterinarinių vaistų paraiškos**

IV.2.1. Paraiškos, pagrįstos 19 straipsniu („Mišrieji veterinariniai vaistai“), yra susijusios su veterinariniais vaistais, kurie yra panašūs į referencinius veterinarinius vaistus, tačiau neatitinka generinio veterinarinio vaisto apibrėžties sąlygų.

IV.2.2. Tokių paraiškų atveju pateikiama ši informacija:

- a) visi duomenys, nurodyti atitinkamai šio priedo II arba III skirsnių 1 ir 2 dalyse;
- b) dokumentų rinkinio 3 ir 4 dalyse mišriosios paraiškos gali būti iš dalies grindžiamos atitinkamų saugumo, liekanų, ikiklinikinių tyrimų ir klinikinių tyrimų rezultatais, susijusiais su jau leidžiamu referenciniu veterinariniu vaistu, ir iš dalies naujais duomenimis. Nauji duomenys apima naudotojo saugumo rizikos vertinimą ir rizikos aplinkai vertinimą pagal 18 straipsnio 7 dalį, jei taikoma. Be to, prireikus atsižvelgiama į atitinkamų vaistų (pavyzdžiui, antimikrobinų vaistų, antiparazitinių vaistų) atsparumo išsivystymo riziką.

IV.2.3. Biologinių (įskaitant imunologinius) veterinarinių vaistų atveju pateikiama išsami lyginamoji apžvalga, apimanti kokybės, saugumo ir veiksmingumo aspektus.

IV.2.4. Kai daroma nuoroda į kito leidžiamo veterinarinio vaisto duomenis, pateikiamas šių duomenų naudojimo ir aktualumo naujam vaistui pagrindimas.

IV.2.5. Naujų duomenų, reikalingų saugumui ir veiksmingumui pagrįsti, apimtis priklausys nuo konkrečių naujo individualaus vaisto savybių ir jo skirtumų, palyginti su referenciniu veterinariniu vaistu, ir bus nustatoma kiekvienu konkrečiu atveju. Visais atvejais, kai referencinio veterinarinio vaisto duomenimis nepagrindžiami tam tikri aspektai, pateikiami nauji naujojo vaisto ikiklinikiniai ir klinikiniai duomenys.

IV.2.6. Jei nauji tyrimai, atliekami su referencinio veterinarinio vaisto, kuriam leidimas išduotas trečiojoje šalyje, partijomis, pareiškėjas įrodo, kad referencinio veterinarinio vaisto rinkodaros leidimas išduotas pagal reikalavimus, lygiavėčius Sąjungoje nustatytiems reikalavimams, ir kad jie yra tokie panašūs, kad gali vienas kitą pakeisti atliekant ikiklinikinius ar klinikinius tyrimus.

IV.3. Sudėtinių veterinarinių vaistų paraiškos

- IV.3.1. Pastovaus derinio vaisto, kurio sudėtyje yra atskirų veikliųjų medžiagų, dėl kurių jau buvo pateikta paraiška veterinarinio vaisto rinkodaros leidimui EEE gauti, paraiška pateikiama pagal 20 straipsnį.
- Pastovaus derinio vaistas, kurio sudėtyje yra bent viena nauja veiklioji medžiaga, kuriai nebuvo išduotas veterinarinio vaisto rinkodaros leidimas EEE, pateikiamas pagal 8 straipsnį.
- IV.3.2. Paraiškų, pateiktų pagal 20 straipsnį, atveju pateikiamas visas dokumentų rinkinys, kurį sudaro 1, 2, 3 ir 4 dalys.
- IV.3.3. Pateikiamas pagrįstas mokslinis įrodymas, paremtas galiojančiais veikliųjų medžiagų derinio terapiniais principais, įskaitant klinikinius duomenis, kuris patvirtina visų veikliųjų medžiagų poreikį ir indėlį gydymo metu.
- IV.3.4. Paprastai pateikiami visi su pastovaus derinio vaistu susiję saugumo ir veiksmingumo duomenys, o atskirų veikliųjų medžiagų saugumo ir veiksmingumo duomenų nereikalaujama, išskyrus atvejus, kai reikia patikslinti jų atskiras farmakologines savybes.
- IV.3.5. Jei pareiškėjas turi pakankamai išsamių duomenų apie atskiros žinomos veikliosios medžiagos saugumą ir veiksmingumą, tie duomenys galėtų būti pateikti siekiant išvengti poreikio atlikti kai kuriuos tyrimus su pastovaus derinio vaistu arba taip suteikiant svarbios informacijos. Tokiu atveju taip pat tiriama galima veikliųjų medžiagų sąveika.
- IV.3.6. Naudotojo saugumo vertinimas, rizikos aplinkai vertinimas, liekanų pašalinimo tyrimai ir klinikiniai tyrimai atliekami su pastovaus derinio vaistu.
- IV.3.7. Pateikiamas tikslinių gyvūnų saugos tyrimas su galutinės formuliuotės vaistu, nebent būtų pagrįsta tokių tyrimų neatlikti.

IV.4. Informuoto asmens sutikimu grindžiamos paraiškos

- IV.4.1. Paraiškos, pagrįstos 21 straipsniu, yra susijusios su vaistais, kurių sudėtis, farmacinė forma ir gamybos procesas (įskaitant žaliavas ir pradines medžiagas, proceso parametrus ir gamybos vietas) yra tokia pati kaip ir veterinarinių vaistų, kuriems jau išduotas leidimas.
- IV.4.2. Į tokių paraiškų dokumentų rinkinį įtraukiami tik 1A ir 1B dalyse nurodyti duomenys, kaip aprašyta I priede (1–6.4 punktuose), su sąlyga, kad jau leidžiamo veterinarinio vaisto rinkodaros leidimo turėtojas davė pareiškėjui raštišką sutikimą dokumento rinkinio 1C, 2, 3 ir 4 dalyse pateikti nuorodą į tą vaistą. Tokiu atveju taip pat nereikia kritinių kokybės, saugumo ir veiksmingumo ekspertų ataskaitų. Pareiškėjas kartu su prašymu pateikia raštiško sutikimo patvirtinimą.

IV.5. Bibliografiniais duomenimis grindžiamos paraiškos

- IV.5.1. Veterinariniams vaistams, kurių veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) naudojimas veterinarijoje yra nusistovėjęs, kaip tai apibrėžta 22 straipsnyje, yra pripažintas jo veiksmingumas ir pakankamas saugumas, taikomos toliau išvardytos konkrečios taisyklės.
- IV.5.2. Pateikiamas visas dokumentų rinkinys (kurį sudaro 1, 2, 3 ir 4 dalys). Pareiškėjas pateikia 1 ir 2 dalis, kaip nurodyta šiame priede. Dokumentų rinkinio 3 ir 4 dalyse pateikiama išsami mokslinė bibliografija kartu su informacija, įrodančia tinkamą bibliografinių nuorodų ir veterinarinio vaisto sąsają, siekiant atsižvelgti į saugumą ir veiksmingumą. Bibliografinius duomenis gali reikėti papildyti tam tikrais su vaistu susijusiais dokumentais, pavyzdžiui, naudotojo saugumo ir rizikos aplinkai vertinimais arba liekanų tyrimų duomenimis, kad būtų galima pagrįsti siūlomą (-as) išlaiką (-as).
- IV.5.3. Siekiant įrodyti, kad vaisto naudojimas veterinarijoje yra nusistovėjęs, taikomos IV.5.3.1–IV.5.3.12 dalyse nustatytos konkrečios taisyklės.

- IV.5.3.1. Siekiant nustatyti vaisto sudedamųjų dalių nusistovėjusį naudojimą veterinarijoje, reikia atsižvelgti į šiuos veiksnius:
- a) laiką, per kurį veiklioji medžiaga buvo reguliariai naudojama tikslinėms rūšims, taikant siūlomą įvedimo į organizmą būdą ir dozavimą;
 - b) kiekybinius veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) naudojimo aspektus, atsižvelgiant į tai, kiek medžiaga (-os) buvo praktiškai naudojama (-os), ir į naudojimo mastą geografiniu pagrindu;
 - c) mokslinio susidomėjimo veikliosios medžiagos naudojimu mastą (atspindimą paskelbtoje mokslinėje literatūroje);
 - d) mokslinių vertinimų nuoseklumą.
- IV.5.3.2. Įvairių veikliųjų medžiagų nusistovėjusiam naudojimui nustatyti gali reikėti skirtingos trukmės laikotarpių. Laikotarpis, kurio reikia vaisto sudedamosios dalies nusistovėjusiam veterinariniam naudojimui nustatyti, neturi būti trumpesnis nei 10 metų nuo sisteminio ir dokumentais patvirtinto medžiagos (kaip veterinarinio vaisto) naudojimo Sąjungoje pradžios.
- IV.5.3.3. Naudojimas veterinarijoje nereiškia tik veterinarinio vaisto, kuriam suteiktas leidimas, naudojimo. Nusistovėjęs naudojimas veterinarijoje reiškia naudojimą tikslinėms rūšims konkrečiais gydymo tikslais.
- IV.5.3.4. Jei nusistovėjusio naudojimo medžiagą siūloma naudoti pagal visiškai naujas terapines indikacijas, negalima remtis vien nusistovėjusiu naudojimu veterinarijoje. Pateikiami papildomi duomenys apie naują terapinę indikaciją, taip pat atitinkami saugumo ir liekanų tyrimai bei ikiklinikiniai ir klinikiniai duomenys, ir tokiu atveju neįmanoma teikti 21 straipsniu pagrįstų paraiškų.
- IV.5.3.5. Paskelbti ir pareiškėjo pateikti dokumentai turi būti laisvai prieinami visuomenei ir skelbiami patikimo šaltinio, kuris, pageidautina, būtų patikrintas pagal tarpusavio vertinimo procedūrą.
- IV.5.3.6. Dokumentuose pateikiama pakankamai išsamios informacijos, kad būtų galima atlikti nepriklausomą vertinimą.
- IV.5.3.7. Dokumentuose nurodoma informacija apie visus vaisto, skiriamo tikslinių rūšių gyvūnams pagal pasiūlytą indikaciją pasiūlytu įvedimo į organizmą būdu ir doze, saugumo ir (arba) veiksmingumo vertinimo aspektus. Juose turi būti atitinkamos literatūros apžvalga arba nuoroda į ją, atsižvelgiant į tyrimų prieš pateikiant į rinką ir jau pateikus duomenis ir paskelbtą mokslinę literatūrą dėl epidemiologinių tyrimų, ypač lyginamųjų epidemiologinių tyrimų, patirties.
- IV.5.3.8. Turi būti pateikti visi tiek vaistui palankūs, tiek nepalankūs dokumentai. Atsižvelgiant į pripažinto veterinarinio veikimo reikalavimus, ypač svarbu paaiškinti, kad bibliografinės nuorodos į kitus informacijos šaltinius (laikotarpio po pateikimo į rinką tyrimus, epidemiologinius tyrimus ir t. t.), o ne tik duomenys, susiję su testais ir tyrimais, gali būti laikomos svariu vaisto saugumo ir veiksmingumo įrodymu, jei pareiškėjas pakankamai gerai paaiškina ir pagrindžia naudotos informacijos šaltinius.
- IV.5.3.9. Viešo įvertinimo ataskaitos arba viešosios informacijos santraukos negali būti laikomos pakankamais informacijos šaltiniais, išskyrus vertinimo ataskaitą, kurią Agentūra paskelbė įvertinusi paraišką dėl didžiausio leistino liekanų kiekių nustatymo, kuri gali būti tinkamai naudojama kaip literatūra, ypač atliekant saugumo tyrimus.
- IV.5.3.10. Ypatingas dėmesys atkreipiamas į bet kokią trūkstamą informaciją, taigi pagrindžiama, kodėl, net ir nesant kai kurios informacijos, gali būti užtikrintas pakankamas saugumo ir (arba) veiksmingumo lygis.
- IV.5.3.11. Kritinėse ekspertų ataskaitose dėl saugumo ir veiksmingumo paaiškinama bet kokių duomenų, pateiktų apie vaistą, kuris skiriasi nuo planuojamo tiekti rinkai vaisto, svarba. Įvertinama, ar pagal bibliografiją tirtas vaistas laikytinas pakankamai arba moksliskai susijusiu su vaistu, dėl kurio, nepaisant esamų skirtumų, pateikta paraiška gauti rinkodaros leidimą, ar taip nėra.
- IV.5.3.12. Ypatingą reikšmę turi laikotarpio po pateikimo į rinką patirtis, susijusi su kitais vaistais, sudarytais iš tų pačių sudedamųjų dalių, todėl pareiškėjai turi skirti šiam klausimui ypatingą dėmesį.

IV.6. Paraiškos, susijusios su ribota rinka

- IV.6.1. Kai nėra išsamių saugumo ir (arba) veiksmingumo duomenų, rinkodaros leidimas gali būti suteiktas ribotai rinkai, jei, kaip numatyta 23 straipsnyje, pareiškėjas įrodo, kad vaistas skirtas naudoti ribotoje rinkoje ir kad naujo vaisto prieinamumo nauda yra didesnė nei rizika, susijusi su kai kurių pagal šį priedą reikalaujamų saugumo ar veiksmingumo duomenų nepateikimu.
- IV.6.2. Tokių paraiškų atveju pareiškėjas pateikia 1 ir 2 dalis, kaip nurodyta šiame priede.
- IV.6.3. 3 ir 4 dalyse kai kurių saugumo ar veiksmingumo duomenų, kurių reikalaujama pagal šį priedą, galima nepateikti. Kiek tai susiję su saugumo ir veiksmingumo duomenų, kurių galima nepateikti, apimtimi, atsižvelgiama į atitinkamas Agentūros paskelbtas gaires.

IV.7. Išimtinėmis aplinkybėmis teikiamos paraiškos

- IV.7.1. Išimtinėmis aplinkybėmis, susijusiomis su gyvūnų ar visuomenės sveikata, rinkodaros leidimas veterinariniam vaistui gali būti suteiktas pagal 25 straipsnį, esant tam tikriems konkretiems išipareigojimams, sąlygoms ir (arba) apribojimams.
- IV.7.2. Tokių paraiškų atveju pareiškėjas pateikia 1 dalį, kaip aprašyta šiame priede, kartu su pagrindimu, kodėl nauda, kuri yra suteikiama iškart pradėdant prekiauti rinkoje atitinkamu veterinariniu vaistu, yra didesnė nei rizika, susijusi su tuo, kad nebuvo pateikti tam tikri kokybės, saugumo ar veiksmingumo dokumentai.
- IV.7.3. 2, 3 ir 4 dalyse tam tikrų šiame priede reikalaujamų kokybės, saugumo ar veiksmingumo duomenų galima nepateikti, jei pareiškėjas pagrindžia, kad šių duomenų paraiškos pateikimo metu neįmanoma pateikti. Identifikuojant visų tokių paraiškų esminius reikalavimus, atsižvelgiama į atitinkamas Agentūros paskelbtas gaires.
- IV.7.4. Gali būti prašoma atlikti poregistracinius tyrimus, kurie yra sąlygų rinkodaros leidimui gauti dalis, ir jie turi būti planuojami, atliekami, analizuojami ir pateikiami pagal šiame priede išdėstytus bendruosius kokybės, saugumo ir veiksmingumo tyrimų principus ir atitinkamus rekomendacinius dokumentus, atsižvelgiant į tai, kuris klausimas bus nagrinėjamas tyrime.

V SKIRSNIS**PARAIŠKŲ GAUTI TAM TIKRŲ VETERINARINIŲ VAISTŲ RINKODAROS LEIDIMUS REIKALAVIMAI**

Šiame skirsnyje nustatyti specialūs reikalavimai, susiję su žinomų veterinarinių vaistų sudėtyje esančių veikliųjų medžiagų pobūdžiu.

V.1. Naujos terapijos veterinariniai vaistai**V.1.1. Bendrieji reikalavimai**

- V.1.1.1. Atsižvelgiant į veikliąją medžiagą ir veikimo būdą, naujos terapijos veterinarinis vaistas galėtų būti priskiriamas bet kuriai iš trijų vaistų kategorijų:
- a) veterinarinių vaistų, išskyrus biologinius;
 - b) biologinių veterinarinių vaistų, išskyrus imunologinius;
 - c) imunologinių veterinarinių vaistų.
- V.1.1.2. Paprastai paraiškos gauti naujos terapijos veterinarinių vaistų rinkodaros leidimą, kaip apibrėžta 4 straipsnio 43 dalyje, turi atitikti šio priedo II arba III skirsnyje aprašytą formą ir duomenų reikalavimus, atsižvelgiant į tai, kaip naujoviški gydymo būdai skirstomi į kategorijas. Visas dokumentų rinkinys, kuriame yra 1, 2, 3 ir 4 dalys, paprastai pateikiamas pagal II arba III skirsnyje aprašytus reikalavimus ir visas atitinkamas Agentūros paskelbtas gaires. Pagrįstais atvejais gali būti leidžiama nukrypti nuo šio priedo reikalavimų. Tam tikrais atvejais, atsižvelgiant į naujos terapijos vaistų ypatumus, tam tikrų rūšių vaistams gali būti taikomi papildomi reikalavimai.

- V.1.1.3. Naujos terapijos veterinarinių vaistų gamybos procesai turi atitikti geros gamybos praktikos (GGP) principus, prireikus pritaikytus, siekiant atsižvelgti į konkretų tų vaistų pobūdį. Siekiant tinkamai atsižvelgti į konkretų naujos terapijos veterinarinių vaistų gamybos proceso pobūdį, parengiamos specialios jiems skirtos gairės.
- V.1.1.4. Atsižvelgiant į naujos terapijos vaisto konkretų pobūdį, vaisto naudojimas gali būti siejamas su konkrečia rizika. Ta rizika nustatoma taikant rizikos profilio nustatymo metodiką, kad būtų galima nustatyti konkrečiam vaistui būdingą riziką ir tą riziką didinančius rizikos veiksnius. Šiomis aplinkybėmis rizika būtų bet koks galimas nepalankus poveikis, susijęs su naujos terapijos vaisto naudojimu, kuris kelia susirūpinimą tikslinei populiacijai ir (arba) naudotojams, vartotojams ir (arba) aplinkai. Rizikos analizė gali apimti visą kūrimo etapą. Rizikos veiksniai, į kuriuos gali būti atsižvelgiama, yra pradinės medžiagos kilmė (ląstelės ir kt.), veikimo gyvūno organizme būdas (proliferacija, imuninio atsako sukėlimas, išlikimas organizme ir t. t.), manipuliavimo ląstelėmis lygis (pavyzdžiui, gamybos procesas), veikliosios medžiagos ir bioaktyviųjų molekulių ar struktūrinių medžiagų derinys, *in vivo* naudojamų virusų arba mikroorganizmų gebėjimo replikuotis lygis, nukleorūgščių sekų arba genų įterpimo į genomą lygis, ilgalaikis funkcionalumas, onkogeniškumo rizika, pašalinis poveikis ir įvedimo į organizmą ar naudojimo metodas.
- V.1.1.5. Remiantis informacijos apie nustatytą riziką ir rizikos veiksnius vertinimu, nustatomas konkretus kiekvienos atskiros rizikos, susijusios su konkrečiu vaistu, profilis, kuris gali būti naudojamas siekiant nustatyti ir pagrįsti, kaip pateiktas duomenų rinkinys suteikia reikiamas kokybės, saugumo ir veiksmingumo garantijas ir yra tinkamas paraiškai gauti rinkodaros leidimą pagrįsti, ypač tų naujos terapijos vaistų aspektų, apie kuriuos šiuo metu nėra žinoma, atveju.
- V.1.1.6. Siekiant pašalinti duomenų spragas arba neaiškumus vaisto rinkodaros leidimo suteikimo metu, kiekvienu konkrečiu atveju gali būti svarstoma vykdyti poregistracines užduotis ar tyrimus. Siekiant nustatyti ankstyvus ar uždelstus nepageidaujamų reakcijų signalus, užkirsti kelią tokių reakcijų klinikiškiems padariniams, užtikrinti, kad gydymas būtų suteiktas laiku, ir gauti informacijos apie naujos terapijos veterinarinių vaistų ilgalaikį saugumą ir veiksmingumą, rizikos valdymo plane išsamiai išdėstomos priemonės, numatytos šio pobūdžio tolesniems veiksams užtikrinti.
- V.1.1.7. Dėl bet kokio naujos terapijos, ypač laikomos besiformuojančia veterinarijos sritimi, veterinarinio vaisto, į Agentūrą rekomenduojama kreiptis laiku, prieš pateikiant rinkodaros leidimo dokumentų rinkinį, kad būtų galima klasifikuoti vaistą, nustatyti taikytiną dokumentų struktūrą ir gauti atitinkamą informaciją apie papildomus duomenis, kurių gali prireikti kokybei, saugumui ir veiksmingumui pagrįsti.

V.1.2. **Kokybės reikalavimai**

- V.1.2.1. Paprastai pateikiamas sudėties, gamybos metodo, gamybos nuoseklumo, pradinių medžiagų kontrolės, gamybos proceso metu taikytų kontrolės priemonių, gatavų vaistų tyrimų, įskaitant aktyvumo tyrimo atlikimą arba veikliosios medžiagos kiekybinį įvertinimą, ir stabilumo duomenų aprašymas.
- V.1.2.2. Naujos terapijos biologinės kilmės veterinarinių vaistų, priskiriamų biologiniams arba imunologiniams vaistams, gamybos ir tyrimų duomenų reikalavimai iš esmės turi atitikti biologinių arba imunologinių vaistų gamybos ir tyrimų duomenų reikalavimus (kaip aprašyta šio priedo III skirsnyje), įskaitant poreikį atlikti atitinkamą potencijos tyrimą. Gali būti atvejų, kai taikomi papildomi reikalavimai, pavyzdžiui, ląstelių ir vektorių genų konstruktai.
- V.1.2.3. Naujos terapijos veterinariniams vaistams, pagamintiems cheminės sintezės būdu, paprastai taikomi veterinarinių vaistų, išskyrus biologinius, duomenų reikalavimai (kaip aprašyta šio priedo II skirsnyje). Gali būti atvejų, kai taikomi papildomi reikalavimai, pavyzdžiui, atitinkamas potencijos tyrimas.

V.1.3. Saugos reikalavimai

- V.1.3.1. Atsižvelgiant į vaisto pobūdį ir numatomą jo naudojimą, kaip nustatyta kiekvienu atveju atlikus rizikos analizę, gali būti svarbūs papildomi duomenys, skirti tikslinio gyvūno, naudotojų, vartotojų ar aplinkos saugai įvertinti.
- V.1.3.2. Kai gydomas gyvūnas gali tapti genetiškai modifikuotu organizmu, atsižvelgiama į Direktyvos 2001/18/EB reikalavimus. Nors Direktyva 2001/18/EB taikoma gataviems vaistams, kurių sudėtyje yra genetinių modifikuotų organizmų, ji tebėra geriausias šiuo metu turimas techninis vadovas, kuriuo galima naudotis išdėstant būtiniausius duomenis. Visų pirma pagrindinė problema yra DNR integravimosi į germinacines ląsteles (taigi ir perduodamo palikuoniams) lygis arba galimas genetiškai modifikuotų ląstelių perdavimas palikuoniams. Taip pat pažymėtina, kad ši problema nėra visiškai tokia pati, kai kalbama apie gyvūnus augintinius ir maistinius gyvūnus (žmonių maistui skirtų produktų, kurių sudėtyje yra genetinių modifikuotų organizmų, vartojimą).
- V.1.3.3. Jei tai medžiagos, skirtos integravimui į genomą arba genomo keitimui, atliekami atitinkami tyrimai, siekiant įvertinti pašalinių mutacijų ir (arba) įterpiamosios mutagenozės riziką.

V.1.4. Veiksmingumo reikalavimai

- V.1.4.1. Veiksmingumo duomenų reikalavimai visų pirma skiriasi atsižvelgiant į numatytas naudojimo indikacijas tikslinėms gyvūnų rūšims. Atsižvelgiant į naujos terapijos vaisto kategoriją ir numatomą naudojimą tikslinėms gyvūnų rūšims, naujos terapijos veterinariniam vaistui gali būti taikomi II arba III skirsniuose nustatyti veiksmingumo reikalavimai.
- V.1.4.2. Nurodytos indikacijos pagrindžiamos atitinkamais duomenimis apie tikslines rūšis.

V.1.5. Specialūs tam tikrų tipų naujos terapijos vaistų duomenų reikalavimai**V.1.5.1. Principai**

- V.1.5.1.1. Atsižvelgiant į naujos terapijos vaistų ypatumus, be standartinių kokybės, saugumo ir veiksmingumo vertinimo reikalavimų, gali būti tikslinga nustatyti specialius reikalavimus.
- V.1.5.1.2. Tolesniuose skirsniuose pabrėžiami konkretūs reikalavimai, į kuriuos reikia atsižvelgti tam tikro tipo naujos terapijos vaistų atveju. Šie konkretūs reikalavimai, nustatyti tam tikro tipo naujos terapijos vaistui, yra nebaigtinis reikalavimų, kuriuos gali reikėti pritaikyti konkrečiam vaistui kiekvienu konkrečiu atveju ir pagrįsti rizikos analize, sąrašas.
- V.1.5.1.3. Visais atvejais, ypač naujoviškų gydymo būdų, kurie laikomi besiformuojančia veterinarijos sritimi, atveju pareiškėjai turės atsižvelgti į dabartines veterinarinių vaistų žinias ir Agentūros bei Komisijos paskelbtas mokslines rekomendacijas pagal šio priedo I skirsnį.

V.1.5.2. Genų terapijos veterinariniai vaistai

- V.1.5.2.1. Genų terapijos vaistai yra biologiniai veterinariniai vaistai, kuriuose yra veikliosios medžiagos, kurios sudėtyje yra rekombinantinės nukleorūgšties, naudojamos arba duodamos gyvūnams, siekiant reguliuoti, pataisyti, pakeisti, papildyti ar pašalinti genetinę seką, arba kuri yra iš jos sudaryta. Jų terapinis, profilaktinis arba diagnostinis poveikis tiesiogiai susijęs su juose esančia rekombinantinės nukleorūgšties seka arba su šios sekos genų ekspresijos produktu.
- V.1.5.2.2. Be II arba III skirsniuose nustatytų duomenų reikalavimų, taikomi šie reikalavimai:
- pateikiama informacija apie visas pradines medžiagas, naudojamas gaminti veikliajai medžiagai, įskaitant medžiagas, reikalingas ląstelėms genetiškai modifikuoti ir vėliau, tam tikrais atvejais, genetiškai modifikuotų ląstelių kultūrai inicijuoti ir palaikyti, atsižvelgiant į tai, kad gali nebūti gryninimo etapų;
 - jeigu tai vaistai, sudaryti iš mikroorganizmo ar viruso, pateikiama informacija apie genetinę modifikaciją, sekų analizę, virulentiškumo sumažėjimą, tropizmą atskiriems audiniams ir ląstelių rūšims, ląstelės ciklo priklausomumą nuo mikroorganizmo arba viruso, pradinės padermės patogeniškumą ir savybes;

- c) atitinkamuose dokumentų skirsniuose aprašomos su procesu susijusios priemonės ir su vaistu susijusios priemonės, o svarbiausia – galintys replikuotis pašaliniai virusai, jeigu vektorius negali replikuotis;
- d) jeigu tai plazmidės, įvairios plazmidžių formos vertinamos kiekybiškai visą vaisto galiojimo laikotarpį;
- e) jeigu tai genetiškai modifikuotos ląstelės, turi būti ištirtos ląstelių savybės prieš atliekant genetinę modifikaciją ir ją atlikus, taip pat prieš vėliau atliekant bet kokią užšaldymo arba saugojimo procedūrą ir po jų. Be specialiųjų genų terapijos vaistams nustatytų reikalavimų, genetiškai modifikuotoms ląstelėms taikomi ir ląstelių terapijos vaistams bei audinių inžinerijos preparatams nustatyti kokybės reikalavimai;
- f) reikia apsvarstyti pašalinius tarpus (dėl kurių atsiranda, pavyzdžiui, augliai/vėžys, medžiagų apykaitos sutrikimai) ir įterpiamą mutagenę bei genotoksiškumą (genetinių elementų įterpimą ir DNR modifikuojančių baltymų, kaip genotoksino šalutinio poveikio mediatorių, išraišką) tikslinių rūšių gyvūnams;
- g) atliekami perdavimo germinacine linija tyrimai, nebent būtų pagrįsta elgtis kitaip.

V.1.5.3. Regeneracinė medicina, audinių inžinerija ir ląstelių terapijos veterinariniai vaistai

V.1.5.3.1. Manoma, kad regeneraciniai vaistai apima plačią vaistų ir terapijų, kurie skirti organizmo funkcijoms atkurti, sritį. Šie vaistai apima ląstelių terapiją, kurioje naudojami audinių inžinerijos preparatai.

V.1.5.3.2. Ląstelių terapijos veterinariniai vaistai – tai biologiniai veterinariniai vaistai, kurių sudėtyje yra arba kurie susideda iš ląstelių arba audinių, su kurių pobūdžiu ar funkcijomis buvo atliktos esminės manipuliacijos ir dėl to pasikeitė biologinės savybės, fiziologinės funkcijos ar struktūrinės ypatybės, susijusios su numatoma klinikinio naudojimo paskirtimi, arba juose yra ar juos sudaro ląstelės arba audiniai, kurie neskirti naudoti tai (-oms) pačiai (-ioms) esminei (-ėms) funkcijai (-oms) recipiento ir donoro organizme atlikti. Jie pateikiami kaip turintys savybių arba yra naudojami gyvūnams ar duodami jiems, siekiant gydyti, apsaugoti nuo ligos arba diagnozuoti ligą farmakologiniu, imunologiniu ar metaboliniu jų ląstelių ar audinių poveikiu arba regeneruoti, atstatyti ar pakeisti audinius.

V.1.5.3.3. Be II arba III skirsniuose nustatytų duomenų reikalavimų, taikomi šie reikalavimai:

- a) pateikiama informacijos apie gyvūnų audinių ir ląstelių, naudojamų kaip pradinės medžiagos, paėmimą ir tyrimą santrauka. Jeigu kaip pradinės medžiagos naudojamos nesveikos ląstelės arba audiniai, jų naudojimas pagrindžiamas;
- b) į galimą variantiškumą, atsiradusį dėl gyvūnų ląstelių ir audinių, atsižvelgiama patvirtinant gamybos procesą, nustatant veikliosios medžiagos ir gatavo vaisto savybes, nustatant tyrimo būdus, specifikacijas ir stabilumo lygį;
- c) ląstelių genetinei modifikacijai taikomi genų terapijos vaistams nustatyti techniniai reikalavimai;
- d) pateikiama reikiama informacija apie šias ląstelių populiacijas ar ląstelių mišinio ypatybes: tapatumą, grynumą (pavyzdžiui, pašalinius patogenus ir ląstelių priemaišas), gyvybingumą, potenciją, kariologines ypatybes, tumorigeniškumą ir tinkamumą naudoti pagal numatytą medicininę paskirtį. Įrodoma, kad ląstelės yra genetiškai stabilios;
- e) tiriamas bet kurių sudedamųjų dalių, kurios gali sąveikauti (tiesiogiai arba dėl skilimo ar metabolizmo) su veikliosiomis medžiagomis, poveikis ir sąveika;
- f) jeigu trimatė struktūra atlieka dalį numatytos funkcijos, apibūdinant tų ląstelių pagrindo vaistų savybes, pateikiama informacija ir apie diferenciacijos lygį, ląstelių struktūrinę bei funkcinę sandarą ir, jeigu taikoma, sukurtą tarpląstelinę matricą.

V.1.5.4. Veterinarinis vaistas, specialiai sukurtas fagoterapijai

- V.1.5.4.1. Bakteriofagai yra virusai, kurių proliferacija priklauso nuo bakterijų nešiotų ir kurie labai konkrečiai veikia tam tikrų bakterijų padermes. Fagoterapiją galima naudoti, pavyzdžiui, kaip alternatyvą antibiotikams. Paprastai bakteriofagus sudaro genomas, kurį sudaro vienagrandė arba dvigrandė DNR arba RNR, apgaubta baltymo kapside. Atsižvelgiant į numatomų gydymo tikslų įvairovę ir bakteriofagų specifiskumą, kiekvienu atskiru ligos protrūkio atveju reikės pasirinkti tinkamą bakteriofago padermę prieš ligą sukeliančią bakterinę padermę.
- V.1.5.4.2. Gatavame vaiste naudojamų bakteriofagų kokybė ir kiekis paprastai skiriasi. Todėl fiksuota kokybinė ir kiekybinė bakteriofagų sudėtis nebus įprastas atvejis, nes fagus reikia nuolat koreguoti. Atsižvelgiant į tai, reikia nustatyti ir išlaikyti bakteriofagų padermių motininį kamieną (palyginti su kelių padermių metodu).
- V.1.5.4.3. Pageidautina, kad gamybai skirti bakteriofagai ir bakterijos šeimininkės / pagrindinių ląstelių bankai būtų gaminami remiantis pirminio pasėlio sistema. Pateikiamas patvirtinimas, kad naudojamas bakteriofagas yra litinis.
- V.1.5.4.4. Atsparumo geno (-ų) nebuvimas ir genų, koduojančių virulentiškumo veiksnius, nebuvimas įrodomi visuose pirminiuose pasėliuose.
- V.1.5.4.5. Nurodoma vienos ar kelių konkrečių infekcijų arba infekcinių ligų profilaktika, masinė profilaktika ir (arba) terapinis gydymas. Gydymo veiksmingumas yra susijęs su fagų litiniu aktyvumu, kuris sukelia tų bakteriofagų baktericidinį aktyvumą, kurie yra būdingi atitinkamai bakterinei padermei.
- V.1.5.4.6. Aprašoma genetiškai modifikuotų fagų genetinė modifikacija.

V.1.5.5. Veterinarinis vaistas, pagamintas panaudojant nanotechnologijas

- V.1.5.5.1. Nanotechnologijos visų pirma laikomos cheminės sintezės medžiagų pernešimo generavimo technologija, tačiau jos taip pat gali būti biologinių medžiagų nešiotai. Nanodalelių naudojimas gali padėti kontroliuoti mažo tirpumo medžiagų arba toksiškų junginių išnešiojimą.
- V.1.5.5.2. Nanotechnologijos – tai nanomedžiagų projektavimas, charakterizavimas ir gamyba kontroliuojant jų formą ir dydį pagal nanoskalę (iki maždaug 100 nm).
- V.1.5.5.3. Laikoma, kad nanodalelės būdingi du arba trys matmenys, priskiriami nanoskalei.
- V.1.5.5.4. Veterinarijos srityje nanodalelės vaisto išnešiojimo sistemai yra svarbios kaip vaistai, pagaminti panaudojant nanotechnologijas: nanodalelės konjuguojamos su medžiagomis, siekiant pakeisti farmakokinetines ir (arba) farmakodinamines savybes. Nanodalelių išnešiojimo sistemų atveju mRNR vaistai yra kapsulės pavidalo.
- V.1.5.5.5. Be II arba III skirsniuose nustatytų kokybės duomenų reikalavimų, taikomi šie reikalavimai:
- nustatomas dalelių dydžio pasiskirstymas;
 - atliekamas tinkamas jų veikimo ir galimos išnešiojimo gebos *in vitro* tyrimas (jeigu jos naudojamos kaip vaistų išnešiojimo organizme sistema).
- V.1.5.5.6. Dėl saugos pažymėtina, kad pavojus, atsirandantis naudojant nanodaleles vaistams išnešioti, gali būti didesnis už įprastus pavojus, kuriuos sukelia cheminės medžiagos įprastose išnešiojimo matricose. Todėl atsižvelgiama į šiuos saugos aspektus:
- vaistams išnešioti skirtos nanodalelės gali turėti įtakos vaisto toksiškumui. Veikliosios medžiagos toksiškumas yra itin svarbus vaistui, tačiau taip pat reikėtų atsižvelgti į nanodalelės, skirtos vaistams išnešioti, toksiškumą, nes dėl jų gali kilti specifinė rizika (aglomeratų, citotoksiškumo), adsorbcijos būdu gali būti pernešamos priemonės, skaidymo ar tirpinimo metu gali susidaryti toksinės medžiagos, arba jos gali būti pernešamos per fiziologinį barjerą (hematoencefalinį, placentos, ląstelių ir branduolio membranų ir t. t.). Tokiu atveju:

- i) kai fiziologiniai barjerai yra peržengti, tiriamas nanodalelių, skirtų pernešti vaistą, poveikis atitinkamam (-iems) organui (-ams);
 - ii) aglomeratų poveikis tiriamas skirtinguose tiksliniuose organuose, ypatingą dėmesį skiriant embolijos rizikai mažesnėse kraujagyslėse;
 - iii) nanodalelių, skirtų išnešioti vaistus, saugumo problemos gali būti susijusios su suminiu poveikiu, skaidymo pobūdžiu arba kaupimusi organizme, turinčiu neigiamą poveikį tikslinių organų funkcijoms;
 - iv) saugumo problemos taip pat gali būti suvokiamos ląstelės lygmeniu. Ląstelės ne visada gali pašalinti per ląstelių membraną pernešamas nanodaleles, dėl to gali pasireikšti citotoksiškumas, ypač sukeliant oksidacinį stresą. Atliekant toksikologines analizes turėtų būti įmanoma įvertinti šį citotoksiškumą ir susijusius aspektus, pvz., toksinių laisvųjų radikalų susiformavimą ir biologinį tvarumą.
- b) Vaistams išnešioti skirtose nanodalelėse esančių veikliųjų medžiagų toksikologinis profilis gali skirtis, nes jos gali būti skirtingai pasiskirstytos į įvairius vidaus organus (skirtingas tirpumas biologinėse matricose) arba dėl to, kad jos netikėtai gali kirsti įvairius organizmo biologinius barjerus, pvz., smegenų barjerą.
- c) Šalutinis poveikis, susijęs su veikliosiomis medžiagomis, gali paastrėti, kai jos išnešiojamos nanodalelėmis.
- d) Jau nustatytos tokios nanovaistams būdingos imunosaugos problemos kaip imunotoksiškumas (tiesioginis imuninių ląstelių pažeidimas), imunostimuliacija, imunosupresija ir imunomoduliacija (pvz., komplemento aktyvinimas, uždegimas, natūralaus ir įgyto imuniteto aktyvinimas).
- e) Atsižvelgiama į nanodalelių pajėgumą sukelti uždegimines arba alergines reakcijas. Dėl gebėjimo prasiskverbti į kraujotaką ir sukelti uždegimines reakcijas gali pasireikšti diseminuota intravaskulinė koaguliacija arba fibrinolizė, sukeliančios tolesnes pasekmes, pvz., trombozę. Todėl turi būti patikrintas nanodalelių hemosuderinamumas.

V.1.5.6. Antiprasminių RNR terapijos ir RNR interferencijos terapijos vaistai

- V.1.5.6.1. Antiprasminių RNR terapijos ir interferencijos terapijos vaistai gali būti gaminami sintezės būdu arba taikant rekombinantinius metodus.
- V.1.5.6.2. Antiprasminė RNR yra vienagrandė RNR, papildanti baltymus koduojančią informacinę RNR, prie kurios ji prisijungia, ir taip blokuoja jos virtimą baltymu.
- V.1.5.6.3. RNR interferencija yra biologinis procesas, kurio metu RNR molekulės slopina genų ekspresiją arba transliaciją neutralizuojant tiksles mRNR molekules.
- V.1.5.6.4. Be II arba III skirsniuose nustatytų duomenų reikalavimų, taikomi šie reikalavimai:
- a) atliekant gatavo vaisto kontrolinius tyrimus ir patvirtinant, kad RNR segmentų seka yra teisinga, turi būti nustatytas mažiausias RNR segmentų kiekis turio vienetui;
 - b) atliekant tam tikrų antiprasminių RNR terapijos vaistų, kuriems taikomas šio priedo II skirsnis, išleidžiamų partijų tyrimus, gali reikėti atlikti potencijos bioanalizę;
 - c) stabilumo tyrimai apima tyrimą, skirtą RNR segmentų skaidymo greičiui laikui bėgant stebėti;
 - d) antiprasminių RNR terapijos vaistų atveju atsižvelgiama į galimą žalingą poveikį, atsirandantį dėl tikslinio ar netikslinio prisijungimo, taip pat galimą neantiprasminį žalingą poveikį, atsirandantį dėl, pavyzdžiui, kaupimosi, uždegimą sukeliančio atsako ir aptamerų prisijungimo;
 - e) RNRi terapijos vaistų atveju atsižvelgiama į galimą pašalinės interferencijos (dėl teigiamos RNRi grandinės) žalingą poveikį, taip pat galimybę kirsti kraujo ir smegenų barjerą ir sukelti centrinės nervų sistemos sutrikimus;
 - f) antiprasminių RNR terapijos ir RNR interferencijos terapijos vaistų, skirtų genų terapijai, atveju atsižvelgiama į genų terapijos veterinarinio vaisto reikalavimus.

V.2. Vakcinos antigenų pagrindinė byla

Nukrypstant nuo 2 dalies IIIb skirsnio, tam tikriems imunologiniams veterinariniams vaistams taikoma vakcinos antigenų pagrindinės bylos koncepcija.

V.2.1. Principai

V.2.1.1. Šiame priede pagrindinė vakcinos antigenų byla – tai savarankiškas dokumentas, įtrauktas į paraiškos gauti vakcinos rinkodaros leidimą dokumentų rinkinį, pateikiant visą rūpimą informaciją apie visų veikliųjų medžiagų, kurios yra vaisto dalis, kokybę. Šis savarankiškas dokumentas, gali būti bendras vienai arba kelioms monovalentėms ir (arba) kombinuotoms vakcinoms, kurias pateikia tas pats pareiškėjas arba rinkodaros leidimo turėtojas.

V.2.1.2. Vakcinos antigenų pagrindinių bylų naudoti neprivaloma. Kombinuotų vakcinų atveju nurodomas (-i) vakcinos antigenas (-ai), įtraukiamas (-i) į vakcinos antigenų pagrindinę (-es) bylą (-as), ir kiekvienam iš jų turi būti pateikta atskira vakcinos antigenų pagrindinė byla.

V.2.1.3. Pateikiant ir patvirtinant vakcinos antigenų pagrindinę bylą laikomasi atitinkamų Agentūros paskelbtų gairių.

V.2.2. Turinys

Vakcinos antigenų pagrindinės bylos dokumentų rinkinyje pateikiama V.2.2.1–V.2.3.3 dalyse nurodyta informacija, gauta iš atitinkamų 1 dalies („Dokumentų rinkinio santrauka“) ir 2 dalies („Kokybės dokumentai“) skirsnių, kaip nustatyta šio priedo IIIb skirsnyje:

V.2.2.1. Dokumentų rinkinio santrauka (1 dalis)

Nurodomas gamintojo (-ų), dalyvaujančio (-ių) įvairiuose veikliosios medžiagos gamybos ir kontrolės etapuose, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai) bei atitinkamų gamybos leidimų kopijos.

V.2.2.2. Išsami informacija apie sudedamųjų dalių kiekybę ir kokybę (2.A dalis)

Visas ir tikslus veikliosios medžiagos (pvz., viruso ar bakterijų padermės, antigeno) pavadinimas pateikiamas taip pat, kaip nurodyta bet kurio gatavo vaisto sudėtyje. Pateikiama informacija apie vaisto, susijusio su veikliąja medžiaga, kūrimą.

V.2.2.3. Gamybos metodo aprašymas (2.B dalis)

Pateikiamas veikliosios medžiagos gamybos metodo aprašymas, įskaitant pagrindinių gamybos etapų patvirtinimą ir, jei reikia, bet kokio pasiūlyto tarpinio sandėliavimo pagrindimą. Jei tai inaktyvintos vakcinos, pateikiami duomenys, susiję su veikliosios medžiagos inaktyvinimu, įskaitant inaktyvinimo proceso patvirtinimą.

V.2.2.4. Pradinių medžiagų gamyba ir kontrolė (2.C dalis)**V.2.2.4.1. Taikomi IIIb.2C skirsnyje aprašyti ir su veikliąja medžiaga susiję standartiniai reikalavimai.**

V.2.2.4.2. Pateikiama informacija apie veikliąją medžiagą (pavyzdžiui, viruso arba bakterijų padermę), substratą (-us) (ląsteles, auginimo terpę) ir visas veikliajai medžiagai gaminti naudotas žaliavas (farmakopėjos arba nefarmakopėjos, biologines arba nebiologines).

V.2.2.4.3. Dokumentų rinkinyje pateikiamos specifikacijos, informacija apie įgyvendintus procesus ir visų pradinių medžiagų partijų kokybės kontrolei reikalingus atlikti tyrimus ir partijos tyrimo rezultatus pagal visus naudotus komponentus.

V.2.2.4.4. Prireikus pateikiamas USE ir pašalinių patogenų rizikos vertinimas. Pažymėtina, kad atliekant USE ir pašalinių patogenų rizikos vertinimą atsižvelgiama į laikomas tikslines rūšis, kurioms skirti gatavi vaistai, darant nuorodą į vakcinos antigenų pagrindinę bylą. Vakcinos antigenų pagrindinės bylos lygmeniu, atsižvelgiant į pateiktą informaciją, gali būti nustatyti įspėjimai arba naudojimo apribojimai, kurie gali būti sušvelninti atliekant rizikos analizę gatavo vaisto lygmeniu.

V.2.2.4.5. Jei veiklioji medžiaga gaunama taikant rekombinantinius metodus, pateikiami visi atitinkami susiję duomenys apie genetiškai modifikuotą virusą arba bakterijas.

V.2.2.5. Gamybos procese atliekami kontroliniai tyrimai (2.D dalis)

IIIb.2D skirsnyje aprašyti standartiniai reikalavimai taikomi gamybos proceso metu vykdomiems kontroliniams tyrimams, atliekamiems gaminant veikliąją medžiagą, įskaitant pagrindinių kontrolinių tyrimų patvirtinimą ir, jei taikoma, bet kokią siūlomą tarpinį sandėliavimą (prieš maišymą).

V.2.2.6. Partijų vienodumas (2.F dalis)

Antigeno gamybos nuoseklumui įrodyti taikomi IIIb.2F skirsnyje aprašyti standartiniai reikalavimai.

V.2.2.7. Stabilumas (2.G dalis)

Antigeno stabilumui ir, jei taikoma, bet kokiam tarpiniam sandėliavimui įrodyti taikomi IIIb.2G skirsnyje aprašyti standartiniai reikalavimai.

V.2.3. Vertinimas ir sertifikavimas

V.2.3.1. Jei tai vakcinos, kurių sudėtyje yra naujo (-ų) vakcinos antigeno (-ų) ir vakcinos antigenų pagrindinės bylos nėra, pareiškėjas pateikia Agentūrai išsamų paraiškos gauti rinkodaros leidimą dokumentų rinkinį, į kurį įtraukiamos visos vakcinos antigenų pagrindinės bylos, skirtos kiekvienam konkrečiam vakcinos antigenui, kuriam numatoma naudoti vakcinos antigenų pagrindinę bylą. Vakcinos antigenų pagrindinės bylos mokslinį ir techninį vertinimą atlieka Agentūra. Teigiamas įvertinimas patvirtinamas atitikties Sąjungos įstatymams dėl vakcinos antigenų pagrindinės bylos sertifikatu. Išduotas sertifikatas galioja visoje Sąjungoje.

V.2.3.2. V.2.3.1 dalis taip pat taikoma kiekvienai vakcinai, kurią sudaro naujas vakcinos antigenų derinys, neatsižvelgiant į tai, ar vienas ar daugiau tų vakcinų antigenų yra vakcinų, kurioms Sąjungoje jau suteiktas leidimas, dalis.

V.2.3.3. Agentūra atlieka mokslinį ir techninį vakcinos antigenų pagrindinės bylos, skirtos vakcinai, kuriai Sąjungoje suteiktas leidimas, turinio pakeitimų vertinimą. Teigiamas įvertinimas patvirtinamas atitikties Sąjungos įstatymams dėl vakcinos antigenų pagrindinės bylos sertifikatu. Išduotas sertifikatas galioja visoje Sąjungoje.

V.3. **Kaičiosios vakcinos dokumentų rinkinys**

V.3.1. Nukrypstant nuo 2 dalies IIIb skirsnio nuostatų, tam tikriems imunologiniams veterinariniams vaistams taikoma kaičiosios vakcinos dokumentų rinkinio koncepcija.

V.3.2. Kaičiosios vakcinos dokumentų rinkinys yra vienas dokumentų rinkinys, kuriame yra reikiami unikalaus ir nuodugnaus skirtingų padermių (padermių derinių) kombinacijų vertinimo duomenys, kuriais remiantis galima išduoti leidimus inaktyvintoms vakcinoms nuo kintamo antigeno virusų ar bakterijų, kurių atveju reikalingi greiti ir dažni vakcinų formuluočių pakeitimai, kad būtų užtikrintas veiksmingumas atsižvelgiant į epidemiologinę padėtį toje srityje. Atsižvelgiant į epidemiologinę padėtį, kurioje ketinama naudoti vakciną, iš dokumentų rinkinyje nurodytų padermių galima pasirinkti tam tikrą jų skaičių galutiniam produktui paruošti.

V.3.3. Kiekvienas kaičiosios vakcinos dokumentų rinkinys taikomas tik vienai konkrečiai ligos viruso rūšiai, bakterijų genčiai ar užkrato pernešėjui; įvairių virusų, priklausančių skirtingoms šeimoms, gentims, rūšims ar bakterijų, priklausančių skirtingoms šeimoms arba gentims, mišiniai negali būti tvirtinami pagal kaičiosios vakcinos dokumentų rinkinį.

V.3.4. Prieš pateikiant paraišką, Agentūra patvirtina naujų paraiškų gauti kaičiųjų vakcinų dokumentų rinkinių rinkodaros leidimus, kai leidžiamos prekiauti kaičiosios vakcinos, skirtos konkrečiam virusui, bakterijai arba ligai, nėra, atitiktį kaičiosios vakcinos dokumentų rinkinio metodui.

V.3.5. Teikiant kaičiųjų vakcinų dokumentų rinkinius laikomasi atitinkamų Agentūros paskelbtų gairių.

V.4. **Vakcinos platformos technologija**

V.4.1. Principai

- V.4.1.1. Vakcinos platformos technologija – tai technologijų, kurias taikant būdinga naudoti pagrindinį pernešėją arba vektorių, kuris modifikuojamas naudojant skirtingus kiekvienos iš platformos gautos vakcinos antigenus ar jų rinkinius, rinkinys. Tai, be kita ko, baltyminės platformos (į virusą panašios dalelės), DNR vakcinos platformos, mRNR pagrįstos platformos, replikonai (atsikuriančios RNR) ir virusinės bei bakterinės vektorinės vakcinos.
- V.4.1.2. Laikoma, kad imunologinių veterinarinių vaistų, pagamintų naudojant vakcinų platformų technologijas, paraiškoms gauti rinkodaros leidimus galima taikyti mažesnius duomenų reikalavimus. Reikalaujama, kad gamintojas, remdamasis konkrečia platformos technologija, pateiktų visą pirmojo produkto dokumentų rinkinį, skirtą konkrečiai tikslinei gyvūnų rūšiai. Tuo metu, kai pateikiamas pirmasis (visas) dokumentų rinkinys, grindžiamas platformos technologija, pareiškėjas gali tuo pačiu metu pateikti platformos technologijos pagrindinę bylą, kurioje būtų pateikti visi su platforma susiję duomenys, kurių mokslinis patikimumas išliks nepakitęs, neatsižvelgiant į dominantį (-čius) antigeną (-us) arba geną (-us), pridėtą (-us) prie platformos. Į platformos technologijos pagrindinę bylą įtraukiamų duomenų pobūdis priklausys nuo platformos tipo.
- V.4.1.3. Kai platformos technologijos pagrindinė byla yra sertifikuota, sertifikatas gali būti naudojamas siekiant įvykdyti atitinkamus duomenų reikalavimus teikiant vėlesnes paraiškas gauti rinkodaros leidimus, grindžiamų ta pačia platforma ir skirtų tai pačiai tikslinei gyvūnų rūšiai.
- V.4.2. Vertinimas ir sertifikavimas
- V.4.2.1. Teikiant platformos technologijos pagrindinę bylą laikomasi atitinkamų Agentūros paskelbtų gairių. Platformos technologijos pagrindinės bylos mokslinį ir techninį įvertinimą atlieka Agentūra. Teigiamas įvertinimas patvirtinamas atitiktis Sąjungos įstatymams dėl platformos technologijos pagrindinės bylos sertifikatu, prie kurio pridedama įvertinimo ataskaita. Išduotas sertifikatas galioja visoje Sąjungoje.
- V.4.2.2. Agentūra atlieka mokslinį ir techninį platformos technologijos pagrindinės bylos, skirtos vakcinai, kuriai Sąjungoje suteiktas leidimas, turinio pakeitimų vertinimą.
- V.4.2.3. Teigiamas įvertinimas patvirtinamas atitiktis Sąjungos įstatymams dėl platformos technologijos pagrindinės bylos sertifikatu.
- V.5. **Leidžiami homeopatiniai veterinariniai vaistai**
- V.5.1. **Kokybė (2 dalis)**
- II.2 skirsnio nuostatos. 2 dalis taikoma 85 straipsnio 2 dalyje nurodytiems homeopatinėms veterinarinėms vaistų rinkodaros leidimo dokumentams su toliau pateiktais pakeitimais.
- V.5.2. **Terminija**
- Lotyniškas homeopatinės žaliavos pavadinimas, aprašytas paraiškos gauti rinkodaros leidimą dokumentų rinkinyje, turi atitikti lotynišką pavadinimą pagal Europos farmakopėją arba, jei tokio nėra, pagal oficialią valstybės narės farmakopėją. Prireikus pateikiamas (-i) kiekvienoje valstybėje narėje vartojamas (-i) tradicinis (-iai) vaisto pavadinimas (-ai).
- V.5.3. **Pradinių medžiagų kontrolė**
- Pradinių medžiagų, tai yra visų medžiagų, įskaitant ir žaliavas bei pusgaminius iki galutinai atskiedžiant, panaudotų leidžiamo gatavo homeopatinio veterinarinio vaisto gamybai, aprašas ir dokumentai, pridedami prie paraiškos kaip papildoma medžiaga.
- Bendri kokybės reikalavimai taikomi visoms pradinėms medžiagoms ir žaliavoms, taip pat ir tarpinėms gamybinio proceso grandims iki galutinai atskiedžiant, panaudotoms gatavo homeopatinio vaisto gamybai. Jeigu yra toksinis komponentas, tai turėtų būti kontroliuojama, jeigu įmanoma, iki galutinio praskiedimo. Jeigu tai nebūtų įmanoma dėl didelio praskiedimo, toksinis komponentas paprastai kontroliuojamas ankstesniu etapu. Kiekviena gatavo vaisto gamybos proceso grandis, nuo pradinių medžiagų iki vaistų galutinai atskiedžiant, išsamiai aprašoma.

Jei naudojami skiedikliai, tie skiedimo etapai vykdomi laikantis homeopatinių gamybos metodų, nustatytų atitinkamame Europos farmakopėjos straipsnyje arba, jei tokios nėra, oficialioje valstybės narės farmakopėje.

V.5.4. Gatavo vaisto kontroliniai tyrimai

Gataviems homeopatiniams vaistams taikomi bendrieji kokybės reikalavimai. Pareiškėjas tinkamai pagrindžia visas išimtis.

Atliekama visų toksikologinių požiūriu svarbių komponentų identifikacija ir analizė. Jeigu įrodoma, kad visų toksikologinių požiūriu svarbių komponentų identifikacija ir (arba) analizė neįmanoma, pavyzdžiui, dėl jų atskiedimo gatavame vaiste, kokybė įrodoma visiškai patvirtinus gamybos ir skiedimo procesus.

V.5.5. Stabilumo tyrimai

Įrodomas gatego vaisto stabilumas. Iš homeopatinių žaliavų gautų skiediklių ar potencijavimo darinių stabilumo duomenys paprastai yra tokie patys, kaip homeopatinių žaliavų. Jeigu veikliosios medžiagos identifikacijos ar analizės atlikti neįmanoma dėl atskiedimo laipsnio, gali būti panaudoti farmacinės formos stabilumo duomenys.

V.5.6. Saugos dokumentai (3 dalis)

3 dalis šio reglamento 4 straipsnio 10 dalyje nurodytiems homeopatiniams veterinariniams vaistams taikoma pagal šias specifikacijas, nepažeidžiant Komisijos reglamento (ES) Nr. 37/2010 ⁽⁷⁾ dėl farmakologiškai aktyvių medžiagų, jų klasifikacijos ir didžiausios leidžiamosios koncentracijos gyvūniniuose maisto produktuose nuostatomis.

Paaškinama, kodėl kokia nors informacija nepateikta, pavyzdžiui, pagrindžiama, kodėl galima teigti, kad saugumo lygio įrodymas yra priimtinas, nors trūksta kai kurių tyrimų.“

⁽⁷⁾ 2009 m. gruodžio 22 d. Komisijos reglamentas (ES) Nr. 37/2010 dėl farmakologiškai aktyvių medžiagų, jų klasifikacijos ir didžiausios leidžiamosios koncentracijos gyvūniniuose maisto produktuose (OL L 15, 2010 1 20, p. 1).

KOMISIJOS DELEGUOTASIS REGLAMENTAS (ES) 2021/806

2021 m. kovo 10 d.

kuriuo iš dalies keičiamas Europos Parlamento ir Tarybos reglamentas (ES) Nr. 528/2012, kad į jo I priedą kaip veiklioji medžiaga būtų įtrauktas anglies dioksidas, gautas deginant propaną, butaną arba jų mišinį

(Tekstas svarbus EEE)

EUROPOS KOMISIJA,

atsižvelgdama į Sutartį dėl Europos Sąjungos veikimo,

atsižvelgdama į 2012 m. gegužės 22 d. Europos Parlamento ir Tarybos reglamentą (ES) Nr. 528/2012 dėl biocidinių produktų tiekimo rinkai ir jų naudojimo ⁽¹⁾, ypač į jo 28 straipsnio 1 dalį,

kadangi:

- (1) Komisijos deleguotajame reglamente (ES) Nr. 1062/2014 ⁽²⁾ pateiktas esamų veikliųjų medžiagų, kurias reikia įvertinti, kad būtų galima patvirtinti kaip tinkamas biocidiniams produktams gaminti, sąrašas. Tame sąraše yra anglies dioksidas, gautas deginant propaną, butaną arba jų mišinį;
- (2) buvo įvertinta, ar anglies dioksidą, gautą deginant propaną, butaną arba jų mišinį, galima naudoti 19-o tipo biocidiniams produktams (repelentams ir atraktantams), aprašytiems Reglamento (ES) Nr. 528/2012 V priede, gaminti;
- (3) Prancūzija buvo paskirta ataskaitą rengiančia valstybe nare ir jos vertinančioji kompetentinga institucija 2019 m. rugsėjo 18 d. Europos cheminių medžiagų agentūrai (toliau – Agentūra) pateikė vertinimo ataskaitą bei išvadas;
- (4) pagal Deleguotojo reglamento (ES) Nr. 1062/2014 7 straipsnio 2 dalį Biocidinių produktų komitetas, atsižvelgdamas į vertinančiosios kompetentingos institucijos išvadas, 2020 m. birželio 16 d. priėmė Agentūros nuomonę ⁽³⁾;
- (5) remiantis ta nuomone, galima tikėtis, kad biocidiniai produktai, kurie naudojami kaip 19-o tipo produktai ir kuriems gaminti naudojamas anglies dioksidas, gautas deginant propaną, butaną arba jų mišinį, atitinka Reglamento (ES) Nr. 528/2012 19 straipsnio 1 dalies b punkto reikalavimus. Agentūros nuomonėje taip pat padaryta išvada, kad ši veiklioji medžiaga nekelia susirūpinimo ir yra tinkama įtraukti į Reglamento (ES) Nr. 528/2012 I priedą;
- (6) atsižvelgiant į Agentūros nuomonę, tikslinga įtraukti anglies dioksidą, gautą deginant propaną, butaną arba jų mišinį, į Reglamento (ES) Nr. 528/2012 I priedą. Kadangi anglies dioksidas, gautas deginant propaną, butaną arba jų mišinį, buvo įvertintas remiantis veikliosios medžiagos dokumentų rinkiniu, atitinkančiu Europos Parlamento ir Tarybos direktyvos 98/8/EB ⁽⁴⁾ 11 straipsnio 1 dalyje nustatytus reikalavimus, anglies dioksidas, gautas deginant propaną, butaną arba jų mišinį, turėtų būti įtrauktas į Reglamento (ES) Nr. 528/2012 I priedo 6 kategoriją „Medžiagos, kurių veikliųjų medžiagų dokumentų rinkinį valstybė narė patvirtino pagal šio reglamento 7 straipsnio 3 dalį arba priėmė tokį dokumentų rinkinį pagal Direktyvos 98/8/EB 11 straipsnio 1 dalį“;
- (7) Reglamento (ES) Nr. 528/2012 89 straipsnio 3 dalyje nustatytos pereinamojo laikotarpio priemonės, kurias taikant esama veiklioji medžiaga, įtraukta į esamų veikliųjų medžiagų sistemingo tyrimo darbo programą, patvirtinama pagal tą reglamentą. Kalbant apie 19-am produktų tipui priskirtą anglies dioksidą, gautą deginant propaną, butaną

⁽¹⁾ OL L 167, 2012 6 27, p. 1.⁽²⁾ 2014 m. rugpjūčio 4 d. Komisijos deleguotasis reglamentas (ES) Nr. 1062/2014 dėl visų esamų veikliųjų medžiagų, kurių yra Europos Parlamento ir Tarybos reglamente (ES) Nr. 528/2012 nurodytuose biocidiniuose produktuose, sistemingo tyrimo darbo programos (OL L 294, 2014 10 10, p. 1).⁽³⁾ 2020 m. birželio 16 d. priimta Biocidinių produktų komiteto nuomonė *Opinion on the application for approval of the active substance: Carbon dioxide generated from propane, butane or a mixture of both by combustion*, Product type: 19, ECHA/BPC/249/2020.⁽⁴⁾ 1998 m. vasario 16 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyva 98/8/EB dėl biocidinių produktų pateikimo į rinką (OL L 123, 1998 4 24, p. 1).

arba jų mišinį, to reglamento 89 straipsnio 3 dalies tikslais jo patvirtinimo data turėtų būti 2022 m. liepos 1 d., kad liktų pakankamai laiko pateikti paraiškas išduoti autorizacijos liudijimą pagal to reglamento 89 straipsnio 3 dalies antrą pastraipą,

PRIĖMĖ ŠĮ REGLAMENTĄ:

1 straipsnis

Reglamento (ES) Nr. 528/2012 I priedas iš dalies keičiamas pagal šio reglamento priedą.

2 straipsnis

Reglamento (ES) Nr. 528/2012 89 straipsnio 3 dalies tikslais, 19-am produktų tipui priskirto anglies dioksido, gauto deginant propaną, butaną arba jų mišinį, patvirtinimo data yra 2022 m. liepos 1 d.

3 straipsnis

Šis reglamentas įsigalioja dvidešimtą dieną po jo paskelbimo *Europos Sąjungos oficialiajame leidinyje*.

Šis reglamentas privalomas visas ir tiesiogiai taikomas visose valstybėse narėse.

Priimta Briuselyje 2021 m. kovo 10 d.

Komisijos vardu

Pirmininkė

Ursula VON DER LEYEN

PRIEDAS

Reglamento (ES) Nr. 528/2012 I priede pateikto 25 straipsnio a punkte nurodytų veikliųjų medžiagų sąrašo 6 kategorija papildoma šiuo įrašu:

EB numeris	Pavadinimas / Grupė	Apribojimas	Pastaba
„204-696-9	Anglies dioksidas, gautas deginant propaną, butaną arba jų mišinį (*)		CAS Nr. 124-38-9

(*) 89 straipsnio 3 dalies tikslais, 19-am produktų tipui priskirto anglies dioksido, gauto deginant propaną, butaną arba jų mišinį, patvirtinimo data yra 2022 m. liepos 1 d.“

KOMISIJOS DELEGUOTASIS REGLAMENTAS (ES) 2021/807

2021 m. kovo 10 d.

kuriuo iš dalies keičiamas Europos Parlamento ir Tarybos reglamentas (ES) Nr. 528/2012, kad į jo I priedą kaip veiklioji medžiaga būtų įtrauktas kalio sorbatas

(Tekstas svarbus EEE)

EUROPOS KOMISIJA,

atsižvelgdama į Sutartį dėl Europos Sąjungos veikimo,

atsižvelgdama į 2012 m. gegužės 22 d. Europos Parlamento ir Tarybos reglamentą (ES) Nr. 528/2012 dėl biocidinių produktų tiekimo rinkai ir jų naudojimo ⁽¹⁾, ypač į jo 28 straipsnio 1 dalį,

kadangi:

- (1) kalio (E,E)-heksa-2,4-dienoatas (kalio sorbatas) buvo įvertintas kaip esama veiklioji medžiaga, įtraukta į Reglamento (ES) Nr. 528/2012 89 straipsnio 1 dalyje nurodytą visų esamų veikliųjų medžiagų sistemingo tyrimo darbo programą, vykdomą pagal Komisijos deleguotąjį reglamentą (ES) Nr. 1062/2014 ⁽²⁾;
- (2) 2014 m. gruodžio 4 d. Biocidinių produktų komitetas, atsižvelgdamas į vertinančiosios kompetentingos institucijos išvadas ir vadovaudamasis Deleguotojo reglamento (ES) Nr. 1062/2014 7 straipsnio 2 dalimi, priėmė Europos cheminių medžiagų agentūros (toliau – Agentūra) nuomonę ⁽³⁾. Kadangi kompetentingos institucijos vertinimas užbaigtas 2010 m. spalio 20 d., paraiška dėl kalio sorbato patvirtinimo buvo išnagrinėta pagal Europos Parlamento ir Tarybos direktyvą 98/8/EB ⁽⁴⁾, kaip numatyta Reglamento (ES) Nr. 528/2012 90 straipsnio 2 dalyje, ir Agentūra savo nuomonėje padarė išvadą, kad galima tikėtis, jog 8 tipo biocidiniai produktai, kurių sudėtyje yra kalio sorbato, atitinka Direktyvos 98/8/EB 5 straipsnio reikalavimus;
- (3) todėl Komisijos įgyvendinimo reglamentu (ES) 2015/1729 ⁽⁵⁾ kalio sorbatas buvo patvirtintas kaip veiklioji medžiaga, skirta 8 tipo biocidiniams produktams gaminti;
- (4) kalio sorbatas dėl jo naudojimo 6 tipo biocidiniams produktams gaminti tebėra įtrauktas į visų esamų veikliųjų medžiagų sistemingo tyrimo darbo programą;
- (5) 2014 m. gruodžio 4 d. nuomonėje Agentūra taip pat padarė išvadą, kad kalio sorbatas atitinka įtraukimo į Reglamento (ES) Nr. 528/2012 I priedą kriterijus;
- (6) atsižvelgiant į Agentūros nuomonę, tikslinga įtraukti kalio sorbatą į Reglamento (ES) Nr. 528/2012 I priedą. Kadangi kalio sorbatas įvertintas remiantis veikliosios medžiagos dokumentų rinkiniu, patvirtintu pagal Direktyvos 98/8/EB 11 straipsnio 1 dalį, jis turėtų būti įtrauktas į Reglamento (ES) Nr. 528/2012 I priedo 6 kategoriją;
- (7) Reglamento (ES) Nr. 528/2012 89 straipsnio 3 dalyje nustatytos pereinamojo laikotarpio priemonės, kurias taikant esama veiklioji medžiaga, įtraukta į esamų veikliųjų medžiagų sistemingo tyrimo darbo programą, patvirtinama pagal tą reglamentą. Kalbant apie 6 produktų tipui priskirtą kalio sorbatą, taikant to reglamento 89 straipsnio 3 dalį jo patvirtinimo data turėtų būti 2023 m. vasario 1 d., kad liktų pakankamai laiko pateikti paraiškas išduoti autorizacijos liudijimą pagal to reglamento 89 straipsnio 3 dalies antrą pastraipą,

⁽¹⁾ OL L 167, 2012 6 27, p. 1.

⁽²⁾ 2014 m. rugpjūčio 4 d. Komisijos deleguotasis reglamentas (ES) Nr. 1062/2014 dėl visų esamų veikliųjų medžiagų, kurių yra Europos Parlamento ir Tarybos reglamente (ES) Nr. 528/2012 nurodytuose biocidiniuose produktuose, sistemingo tyrimo darbo programos (OL L 294, 2014 10 10, p. 1).

⁽³⁾ 2014 m. gruodžio 4 d. priimta Biocidinių produktų komiteto nuomonė *Opinion on the application for approval of the active substance: Carbon dioxide generated from propane, butane or a mixture of both by combustion*, Product type: 8, ECHA/BPC/37/2014.

⁽⁴⁾ 1998 m. vasario 16 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyva 98/8/EB dėl biocidinių produktų pateikimo į rinką (OL L 123, 1998 4 24, p. 1).

⁽⁵⁾ 2015 m. rugsėjo 28 d. Komisijos įgyvendinimo reglamentas (ES) 2015/1729, kuriuo kalio sorbatas patvirtinamas kaip esama veiklioji medžiaga, skirta 8 tipo biocidiniams produktams gaminti (OL L 252, 2015 9 29, p. 24).

PRIĖMĖ ŠĮ REGLAMENTĄ:

1 straipsnis

Reglamento (ES) Nr. 528/2012 I priedas iš dalies keičiamas pagal šio reglamento priedą.

2 straipsnis

Taikant Reglamento (ES) Nr. 528/2012 89 straipsnio 3 dalį 6 produktų tipui priskirto kalio sorbato patvirtinimo data yra 2023 m. vasario 1 d.

3 straipsnis

Šis reglamentas įsigalioja dvidešimtą dieną po jo paskelbimo *Europos Sąjungos oficialiajame leidinyje*.

Šis reglamentas privalomas visas ir tiesiogiai taikomas visose valstybėse narėse.

Priimta Briuselyje 2021 m. kovo 10 d.

Komisijos vardu

Pirmininkė

Ursula VON DER LEYEN

PRIEDAS

Reglamento (ES) Nr. 528/2012 I priede pateikto 25 straipsnio a punkte nurodytų veikliųjų medžiagų sąrašo 6 kategorija papildoma šiuo įrašu:

EB numeris	Pavadinimas / Grupė	Apribojimas	Pastaba
„246-376-1	Kalio (E,E)-heksa-2,4-dienoatas (kalio sorbatas) (*)	Mažiausias veikliosios medžiagos grynumo laipsnis (**): 990 g/kg	CAS Nr. 24634-61-5

(*) Taikant 89 straipsnio 3 dalį 6 produktų tipui priskirto kalio sorbato patvirtinimo data yra 2023 m. vasario 1 d.

(**) Šioje skiltyje nurodytas grynumas – tai mažiausias įvertintos veikliosios medžiagos grynumo laipsnis. Rinkai pateikiamame produkte esanti veiklioji medžiaga gali būti tokio paties arba kitokio grynumo, jei įrodyta, kad ji techniniu požiūriu yra lygiavertė įvertintai veikliajai medžiagai.“

KOMISIJOS ĮGYVENDINIMO REGLAMENTAS (ES) 2021/808

2021 m. kovo 22 d.

dėl maistiniams gyvūnams skiriamų farmakologiškai aktyvių medžiagų liekanų analizės metodų veiksmingumo bei rezultatų aiškinimo ir dėl mėginių ėmimo metodų, kuriuo panaikinami sprendimai 2002/657/EB ir 98/179/EB

(Tekstas svarbus EEE)

EUROPOS KOMISIJA,

atsižvelgdama į Sutartį dėl Europos Sąjungos veikimo,

atsižvelgdama į 2017 m. kovo 15 d. Europos Parlamento ir Tarybos reglamentą (ES) 2017/625 dėl oficialios kontrolės ir kitos oficialios veiklos, kuri vykdoma siekiant užtikrinti maisto ir pašarų srities teisės aktų bei gyvūnų sveikatos ir gerovės, augalų sveikatos ir augalų apsaugos produktų taisyklių taikymą, kuriuo iš dalies keičiami Europos Parlamento ir Tarybos reglamentai (EB) Nr. 999/2001, (EB) Nr. 396/2005, (EB) Nr. 1069/2009, (EB) Nr. 1107/2009, (ES) Nr. 1151/2012, (ES) Nr. 652/2014, (ES) 2016/429 ir (ES) 2016/2031, Tarybos reglamentai (EB) Nr. 1/2005 ir (EB) Nr. 1099/2009 bei Tarybos direktyvos 98/58/EB, 1999/74/EB, 2007/43/EB, 2008/119/EB ir 2008/120/EB, ir kuriuo panaikinami Europos Parlamento ir Tarybos reglamentai (EB) Nr. 854/2004 ir (EB) Nr. 882/2004, Tarybos direktyvos 89/608/EEB, 89/662/EEB, 90/425/EEB, 91/496/EEB, 96/23/EB, 96/93/EB ir 97/78/EB bei Tarybos sprendimas 92/438/EEB (Oficialios kontrolės reglamentas) ⁽¹⁾, ypač į jo 34 straipsnio 6 dalį,

kadangi:

- (1) Reglamentu (ES) 2017/625 nustatytos oficialios kontrolės ir kitos oficialios veiklos, kurią valstybių narių kompetentingos institucijos vykdo siekdamas patikrinti, ar laikomasi Sąjungos teisės aktų, *inter alia*, maisto saugos srityje visais gamybos, perdirbimo ir platinimo etapais, taisyklės. Jame nustatytos konkrečios medžiagų, dėl kurių naudojimo gali atsirasti liekanų maiste ir pašaruose, oficialios kontrolės taisyklės, taip pat nustatomi bendrieji mėginių ėmimo, laboratorinių analizių ir tyrimų vykdančiąją kontrolę ir kitą oficialią veiklą metodų reikalavimai;
- (2) Komisijos sprendime 2002/657/EB ⁽²⁾ nustatyti analizės metodų veiksmingumo ir tam tikrų medžiagų bei jų liekanų gyvūnų organizmuose ir gyvūninės kilmės produktuose analizės rezultatų aiškinimo reikalavimai, o Komisijos sprendime 98/179/EB ⁽³⁾ nustatytos išsamios mėginių, skirtų tam tikrų medžiagų ir jų liekanų gyvūnų organizmuose ir gyvūninės kilmės produktuose monitoringui vykdyti, oficialaus ėmimo taisyklės. Abu sprendimai buvo priimti remiantis Tarybos direktyva 96/23/EB ⁽⁴⁾, kuri buvo panaikinta Reglamentu (ES) 2017/625. Atsižvelgiant į naujus mokslo pokyčius, tas taisyklės reikėtų atnaujinti ir įtraukti į Reglamentą (ES) 2017/625 nustatytą oficialios kontrolės sistemą;
- (3) pagal Sprendimo 2002/657/EB 1 straipsnio 2 dalį tas sprendimas netaikomas medžiagoms, kurioms kituose Sąjungos teisės aktuose nustatytos griežtesnės taisyklės. Šios medžiagos yra maisto produktuose aptinkami mikotoksinais, maisto produktuose aptinkami dioksinai ir dioksinų tipo polichlorintieji bifenilai (PCB) ir maisto produktuose aptinkami švinas, kadmio, gyvsidabris ir benzo(a)pirenas. Mikotoksinais maisto produktuose turi atitikti reikalavimus, išdėstytus Komisijos reglamente (EB) Nr. 401/2006 ⁽⁵⁾, nustatančiame ėminių ėmimo ir analizės metodus, skirtus oficialiai mikotoksinų kiekio maisto produktuose kontrolei. Komisijos reglamentas (ES) 2017/644 ⁽⁶⁾, kuriuo nustatomi ėminių ėmimo ir analizės metodai, taikomi vykdančią dioksinų, dioksinų tipo PCB ir

⁽¹⁾ OL L 95, 2017 4 7, p. 1.

⁽²⁾ 2002 m. rugpjūčio 14 d. Komisijos sprendimas 2002/657/EB dėl Tarybos direktyvos 96/23/EB nuostatų dėl analizės metodų tinkamumo ir rezultatų aiškinimo įgyvendinimo (OL L 221, 2002 8 17, p. 8).

⁽³⁾ 1998 m. vasario 23 d. Komisijos sprendimas 98/179/EB, nustatantis išsamias mėginių, skirtų tam tikrų medžiagų ir jų likučių gyvūnų organizmuose ir gyvūninės kilmės produktuose monitoringui vykdyti, oficialaus ėmimo taisyklės (OL L 65, 1998 3 5, p. 31).

⁽⁴⁾ 1996 m. balandžio 29 d. Tarybos direktyva 96/23/EB dėl kai kurių medžiagų ir jų likučių gyvūnų organizmuose ir gyvūninės kilmės produktuose monitoringo priemonių, panaikinanti Direktyvas 85/358/EEB ir 86/469/EEB bei Sprendimus 89/187/EEB ir 91/664/EEB (OL L 125, 1996 5 23, p. 10).

⁽⁵⁾ 2006 m. vasario 23 d. Komisijos reglamentas (EB) Nr. 401/2006, nustatantis ėminių ėmimo ir analizės metodus, skirtus oficialiai mikotoksinų kiekio maisto produktuose kontrolei (OL L 70, 2006 3 9, p. 12).

⁽⁶⁾ 2017 m. balandžio 5 d. Komisijos reglamentas (ES) 2017/644, kuriuo nustatomi ėminių ėmimo ir analizės metodai, taikomi vykdančią dioksinų, dioksinų tipo PCB koncentracijos tam tikruose maisto produktuose kontrolę, ir panaikinamas Reglamentas (ES) Nr. 589/2014 (OL L 92, 2017 4 6, p. 9).

ne dioksinų tipo PCB koncentracijos tam tikruose maisto produktuose kontrolę, taikomas dioksinų ir dioksinų tipo PCB atveju. Mėginių ėmimo ir analizės vykdant oficialią švino, kadmio, gyvsidabrio ir benzo(a)pireno maisto produktuose kontrolę nuostatos yra išdėstytos Komisijos reglamente (EB) Nr. 333/2007 ⁽⁷⁾;

- (4) siekiant aiškumo ir teisinio tikrumo, nuostatas, taikomas farmakologiškai aktyvių medžiagų mėginių ėmimui ir analizei, tikslinga sujungti į vieną teisės aktą, kaip maisto produktuose esančių mikotoksinų, dioksinų, dioksinų tipo PCB, švino, kadmio, gyvsidabrio ir benzo(a)pireno atveju;
- (5) todėl sprendimai 98/179/EB ir 2002/657/EB turėtų būti panaikinti ir pakeisti šiuo reglamentu;
- (6) pagal Europos Parlamento ir Tarybos reglamentą (EB) Nr. 1831/2003 ⁽⁸⁾ kokcidiostatai ir histomonostatai gali būti naudojami kaip pašarų priedai, todėl Komisijos reglamentas (EB) Nr. 152/2009 ⁽⁹⁾, kuriuo nustatomi oficialiai pašarų kontrolei taikytini Bendrijos ėminių ėmimo ir analizės metodai, yra taikomas analizuojant jų kiekį pašaruose. Tačiau šis reglamentas turėtų būti taikomas, kai pašarai analizuojami atliekant tolesnius veiksmus tikrinant reikalavimų neatitinkančių mėginių šaltinių įtariamo ar nustatyto taikytinų farmakologiškai aktyvių medžiagų, kurias leidžiama naudoti veterinariniuose vaistuose ar kaip pašarų priedus, naudojimo ar liekanų Sąjungos taisyklių arba draudžiamų ar neleidžiamų naudoti farmakologiškai aktyvių medžiagų naudojimo ar liekanų Sąjungos taisyklių nesilaikymo atvejais;
- (7) siekiant užtikrinti oficialios farmakologiškai aktyvių medžiagų liekanų kontrolės ir kitos oficialios veiklos tęstinumą ir siekiant išvengti poreikio pakartotinai validuoti visus metodus iš karto, metodai, kurie buvo validuoti iki šio reglamento įsigaliojimo dienos, gali būti toliau taikomi ribotą laikotarpį, laikantis Sprendimo 2002/657/EB I priedo 2 ir 3 punktų reikalavimų. Todėl tikslinga valstybėms narėms suteikti pakankamai laiko šiame reglamente nustatytiems reikalavimams pritaikyti visiems analizės metodams;
- (8) šiame reglamente nustatytos priemonės atitinka Augalų, gyvūnų, maisto ir pašarų nuolatinio komiteto nuomonę,

PRIĖMĖ ŠĮ REGLAMENTĄ:

1 straipsnis

Dalykas ir taikymo sritis

Šiuo reglamentu nustatomos farmakologiškai aktyvių medžiagų liekanų gyvų maistinių gyvūnų organizmuose, jų kūno dalyse ir skysčiuose, ekskrementuose, audiniuose, gyvūniniuose produktuose, šalutiniuose gyvūniniuose produktuose, pašaruose ir vandenyje analizės metodų, naudojamų mėginiams imti ir laboratoriniam tyrimui atlikti, taisyklės. Jame taip pat nustatytos šių laboratorinių tyrimų analitinių rezultatų aiškinimo taisyklės.

Šis reglamentas taikomas oficialiai kontrolei, kuria siekiama patikrinti, ar laikomasi reikalavimų dėl farmakologiškai aktyvių medžiagų liekanų buvimo.

⁽⁷⁾ 2007 m. kovo 28 d. Komisijos reglamentas (EB) Nr. 333/2007, kuriuo nustatomi mėginių ėmimo ir analizės metodai vykdant mikroelementų ir perdirbant maistą susidarancių teršalų koncentracijos maisto produktuose kontrolę (OL L 88, 2007 3 29, p. 29).

⁽⁸⁾ 2003 m. rugsėjo 22 d. Europos Parlamento ir Tarybos reglamentas (EB) Nr. 1831/2003 dėl priedų, skirtų naudoti gyvūnų mityboje (OL L 268, 2003 10 18, p. 29).

⁽⁹⁾ 2009 m. sausio 27 d. Komisijos reglamentas (EB) Nr. 152/2009, nustatantis oficialiai pašarų kontrolei taikytinus Bendrijos ėminių ėmimo ir analizės metodus (OL L 54, 2009 2 26, p. 1).

2 straipsnis

Terminų apibrėžtys

Šiame reglamente vartojamų terminų apibrėžtys nustatytos Komisijos deleguotojo reglamento (ES) 2019/2090⁽¹⁰⁾ 2 straipsnyje, Komisijos reglamente (ES) 2019/1871⁽¹¹⁾, Europos Parlamento ir Tarybos reglamento (EB) Nr. 470/2009⁽¹²⁾ 2 straipsnyje ir Tarybos reglamente (EEB) Nr. 315/93⁽¹³⁾.

Kitų vartojamų terminų apibrėžtys:

- 1) absoliučioji išgava – analitės analizės proceso galutinio etapo išeiga, padalyta iš analitės kiekio pirminiame mėginyje, išreikšta procentais;
- 2) tikslumas – tyrimo rezultato ir priimtinos tikrosios pamatinės vertės panašumas, nustatomas nustačius teisingumą ir glaudumą⁽¹⁴⁾;
- 3) pirmosios rūšies klaida – tikimybė, kad ištirtas mėginys yra neigiamas, nors buvo gautas teigiamas matavimo rezultatas;
- 4) analitė – analizuojamos sistemos komponentas;
- 5) leidžiama naudoti medžiaga – farmakologiškai aktyvi medžiaga, kurią leidžiama naudoti maistiniams gyvūnams pagal Europos Parlamento ir Tarybos direktyvą 2001/82/EB⁽¹⁵⁾;
- 6) antrosios rūšies klaida – tikimybė, kad ištirtas mėginys yra teigiamas, nors buvo gautas neigiamas matavimo rezultatas;
- 7) sistemingoji paklaida – skirtumas tarp apskaičiuotosios tyrimų rezultato vertės ir priimtinos pamatinės vertės;
- 8) kalibravimo etalonas – atsekama matavimų nuoroda, kuria išreiškiamas dominančios medžiagos kiekis, jo vertę susiejus su pamatine baze;
- 9) sertifikuotoji pamatinė medžiaga (SPM) – pamatinė medžiaga, prie kurios pridedami įgaliotosios įstaigos išduoti dokumentai, kuriuose, taikant galiojančias procedūras, pateikiama viena ar daugiau nurodytų savybių verčių ir susijęs neapibrėžtumas bei susietumas⁽¹⁶⁾;
- 10) kochromatografija – metodas, pagal kurį nežinoma medžiaga dedama ant chromatografinio padėklo kartu su vienu ar daugiau žinomų junginių, tikintis, kad nežinomų ir žinomų medžiagų santykinė elgsena padės nustatyti nežinomą medžiagą;
- 11) jungtinis lyginamasis tyrimas – to (-ų) paties (-ių) mėginio (-ių) analizavimas tuo pačiu metodu norint nustatyti to metodo veiksmingumo požymius skirtingose laboratorijose; tokiu tyrimu galima apskaičiuoti atsiktinę matavimo paklaidą ir laboratorijos sistemingąją paklaidą;

⁽¹⁰⁾ 2019 m. birželio 19 d. Komisijos deleguotasis reglamentas (ES) 2019/2090, kuriuo Europos Parlamento ir Tarybos reglamentas (ES) 2017/625 papildomas įtariamo ar nustatyto taikytinų farmakologiškai aktyvių medžiagų, kurias leidžiama naudoti veterinariniuose vaistuose ar kaip pašarų priedus, naudojimo ar liekanų Sąjungos taisyklių arba draudžiamų ar neleidžiamų naudoti farmakologiškai aktyvių medžiagų naudojimo ar liekanų Sąjungos taisyklių nesilaikymo atvejais (OL L 317, 2019 12 9, p. 28).

⁽¹¹⁾ 2019 m. lapkričio 7 d. Komisijos reglamentas (ES) 2019/1871 dėl gyvūniniuose maisto produktuose aptinkamų neleidžiamų farmakologiškai aktyvių medžiagų kontrolės atskaitos taškų, kuriuo panaikinamas Sprendimas 2005/34/EB (OL L 289, 2019 11 8, p. 41).

⁽¹²⁾ 2009 m. gegužės 6 d. Europos Parlamento ir Tarybos reglamentas (EB) Nr. 470/2009, nustatantis Bendrijos farmakologiškai aktyvių medžiagų leistinų liekanų kiekių nustatymo gyvūninės kilmės maisto produktuose tvarką, panaikinantį Tarybos reglamentą (EEB) Nr. 2377/90 ir iš dalies keičiantis Europos Parlamento ir Tarybos direktyvą 2001/82/EB ir Europos Parlamento ir Tarybos reglamentą (EB) Nr. 726/2004 (OL L 152, 2009 6 16, p. 11).

⁽¹³⁾ 1993 m. vasario 8 d. Tarybos reglamentas (EEB) Nr. 315/93, nustatantis Bendrijos procedūras dėl maisto teršalų (OL L 37, 1993 2 13, p. 1).

⁽¹⁴⁾ ISO 3534-1: 2006 „Statistika. Aiškinamasis žodynas ir simboliai. 1 dalis. Bendrieji statistikos terminai ir tikimybių terminai“ (1 skyrius).

⁽¹⁵⁾ 2001 m. lapkričio 6 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyva 2001/82/EB dėl Bendrijos kodekso, reglamentuojančio veterinarinius vaistus (OL L 311, 2001 11 28, p. 1).

⁽¹⁶⁾ JCGM 200:2008, International vocabulary of metrology – Basic and general concepts and associated terms (VIM), Third Edition 2008 (Tarptautinis metrologijos žodynas – Pagrindinės ir bendrosios sąvokos ir susiję terminai (VIM), trečiasis leidimas, 2008 m.): <https://www.iso.org/sites/JCGM/VIM-JCGM200.htm> (Chapter 5 Measurement standards (Etalons) (5 skyrius. Matavimo etalonai).

- 12) patvirtinamasis metodas – metodas, suteikiantis visą ar papildomą informaciją, pagal kurią galima neabejotinai identifikuoti medžiagą, o prireikus nustatyti jos kiekį vienu iš šių būdų:
 - a) esant didžiausiai leidžiamai liekanų koncentracijai arba didžiausiai leidžiamų naudoti medžiagų koncentracijai;
 - b) uždraustų arba neleidžiamų naudoti medžiagų, kurių kontrolės atskaitos taškas (KAT) nustatytas, koncentracijai esant lygiai kontrolės atskaitos taškui;
 - c) esant kiek praktiškai įmanoma mažesnei draudžiamos arba neleidžiamos naudoti medžiagos, kurios kontrolės atskaitos taškas nenustatytas, koncentracijai;
- 13) aprėpties faktorius (k) – skaičius, kuriuo išreiškiamas pageidaujamas pasiklivimo lygis ir kuris siejamas su išplėstine matavimo neapibrėžtimi;
- 14) patvirtinimo sprendimo riba ($CC\alpha$) – riba, kurią pasiekus arba viršijus galima pirmosios rūšies klaidos patikimumu spręsti, kad mėginys yra teigiamas, o vertė $1 - \alpha$ reiškia statistinį patikimumą procentais, kad buvo viršyta leistina riba;
- 15) atrankinės patikros aptikimo geba ($CC\beta$) – mažiausias analitės kiekis, kurį su β paklaidos tikimybe galima aptikti arba nustatyti mėginyje:
 - a) draudžiamų arba neleidžiamų naudoti veikliųjų medžiagų atveju $CC\beta$ yra tokia mažiausia koncentracija, kuriai esant tuo metodu $1 - \beta$ statistiniu patikimumu galima aptikti arba nustatyti mėginius, kuriuose yra draudžiamų ar neleidžiamų naudoti medžiagų liekanų;
 - b) leidžiamų naudoti medžiagų atveju $CC\beta$ yra tokia koncentracija, kuriai esant tuo metodu $1 - \beta$ statistiniu patikimumu galima aptikti mažesnę nei ribinis leistinas kiekis koncentraciją;
- 16) sodrinta mėginio medžiaga – mėginys, į kurį pridėtas tam tikras žinomas kiekis analitės, kurią reikia aptikti arba nustatyti;
- 17) tarplaboratorinis lyginamasis tyrimas – to (-ų) paties (-ių) mėginio (-ių) tyrimų organizavimas, atlikimas ir įvertinimas dviejose ar daugiau laboratorijų iš anksto nustatytais sąlygomis tyrimo tinkamumui nustatyti, atliekamas kaip jungtinis lyginamasis arba tyrimo kokybės patikrinimo tyrimas;
- 18) vidinis etalonas (VE) – mėginyje nesanti medžiaga, kurios fizinės ir cheminės savybės yra kiek įmanoma panašesnės į tos analitės, kurią reikia identifikuoti ir kurios kiekį reikia nustatyti;
- 19) dominantis lygis – medžiagos ar analitės koncentracija mėginyje, kuri yra svarbi nustatant medžiagos atitikimą teisės aktų reikalavimams, kiek tai susiję su:
 - a) didžiausia leidžiama liekanų koncentracija arba didžiausia leidžiamų naudoti medžiagų koncentracija pagal Komisijos reglamentą (EB) Nr. 124/2009 ⁽¹⁷⁾ ir Komisijos reglamentą (ES) Nr. 37/2010 ⁽¹⁸⁾;
 - b) uždraustų arba neleidžiamų naudoti medžiagų, kurių kontrolės atskaitos taškas nustatytas pagal Reglamentą (ES) 2019/1871, kontrolės atskaitos tašku;
 - c) kiek praktiškai įmanoma mažesne draudžiamos arba neleidžiamos naudoti medžiagos, kurios kontrolės atskaitos taškas nenustatytas, koncentracija;
- 20) žemiausiasis kalibruotas lygis (ŽKL) – mažiausia koncentracija, kuriai esant matavimo sistema buvo sukalibruota;
- 21) matrica – medžiaga, iš kurios paimamas mėginys;
- 22) matricos poveikis – analizės reakcijos skirtumas tarp tirpiklyje ištirpusio etalono ir matricą atitinkančio etalono be pataisos naudojant vidinį etaloną arba su pataisa naudojant vidinį etaloną;

⁽¹⁷⁾ 2009 m. vasario 10 d. Komisijos reglamentas (EB) Nr. 124/2009, nustatantis didžiausią leidžiamą kokcidiostatų arba histomonostatų koncentraciją maisto produktuose, atsirandančią dėl neišvengiamų šių medžiagų liekanų netiksliniuose pašaruose (OL L 40, 2009 2 11, p. 7).

⁽¹⁸⁾ 2009 m. gruodžio 22 d. Komisijos reglamentas (ES) Nr. 37/2010 dėl farmakologiškai aktyvių medžiagų, jų klasifikacijos ir didžiausios leidžiamosios koncentracijos gyvūniniuose maisto produktuose (OL L 15, 2010 1 20, p. 1).

- 23) matricą atitinkantis etalonas – tuščioji analizės neturinti matrica, į kurią, esant tam tikram koncentracijos verčių intervalui, po mėginio apdorojimo pridedama analizės;
- 24) matrica sodrintas etalonas – tuščioji analizės neturinti matrica, kuri prieš ekstrahavimą tirpikliu ir mėginių apdorojimą analizės prisodrinama esant įvairioms koncentracijoms;
- 25) matuojamasis dydis – konkretus matuojamas dydis;
- 26) matavimo neapibrėžtis – su matavimo rezultatu susijęs ne neigiamas parametras, kuriuo apibūdinama verčių, kurias galima pagrįstai priskirti matuojamam dydžiui, sklaida, remiantis naudojama informacija;
- 27) veiksmingumo kriterijai – veiksmingumo požymio reikalavimai, pagal kuriuos galima spręsti, ar analizės metodas yra tinkamas numatomam naudojimui ir ar jį taikant gaunami patikimi rezultatai;
- 28) glaudumas – nepriklausomų tyrimų rezultatų, gautų pagal nurodytas sąlygas, panašumas, išreiškiamas kaip tyrimo rezultatų standartinis nuokrypis arba variacijos koeficientas;
- 29) kokybinis metodas – toks analizės metodas, kuriuo medžiaga arba medžiagų grupė aptinkama arba identifikuojama pagal jos chemines, biologines ar fizines savybes;
- 30) kiekybinis metodas – toks analizės metodas, kuriuo medžiagos kiekis ar masės dalis nustatomi taip, kad juos būtų galima išreikšti atitinkamų vienetų skaitmenine verte;
- 31) išgava – pagal išgavą pakoreguotas analizės kiekis, padalytas iš sodrintos analizės kiekio matricos mėginyje, išreikštas procentais;
- 32) išgavos pataisa – vidinių etalonų naudojimas, matricos kalibravimo kreivės naudojimas, taip pat išgavos pataisos koeficiento naudojimas ir šių metodų derinys;
- 33) pamatinė medžiaga – pakankamai vienalytė ir stabili vienos ar kelių nurodytų savybių atžvilgiu medžiaga, kuri, kaip nustatyta, yra tinkama naudoti matavimo procese arba tiriant vardines savybes ⁽¹⁹⁾;
- 34) santykinis matricos poveikis – analizės reakcijos skirtumas tarp tirpiklyje ištirpusio etalono ir matricą atitinkančio etalono be pataisos naudojant vidinį etaloną arba su pataisa naudojant vidinį etaloną;
- 35) pakartojamumas – glaudumas sąlygomis, kai praėjus nedideliu laiko tarpui toje pačioje laboratorijoje tas pats operatorius, taikydamas tą patį metodą, tyrimui naudodamas tapačius mėginius ir tą pačią įrangą, gauna atskirų tyrimų rezultatus;
- 36) atkuriamumas – glaudumas sąlygomis, kuriomis tyrimų rezultatai gaunami skirtingose laboratorijose, dirbant skirtingiems operatoriams, naudojant skirtingą įrangą, taikant tą patį metodą ir tiriant tapačius mėginius ⁽²⁰⁾;
- 37) atsparumas – analizės metodo jautrumas eksperimentinių sąlygų, kurioms esant metodą galima taikyti pagal nurodymus arba su nurodytais nedideliais pakeitimais, pokyčiams;
- 38) atrankinis metodas – tyrimo metodas, naudojamas tikrinti medžiagas ar medžiagų klasę dominančiu lygiu;
- 39) atrankinės patikros tikslinė koncentracija (STC) – už CC β mažesnė arba jai lygi koncentracija, kuriai esant atlikus atrankinį matavimą mėginys laikomas galimai abejotinu „teigiamu atrankinės patikros rezultatu“ ir dėl to atliekamas patvirtinamasis tyrimas;
- 40) atrankumas – metodo geba išskirti matuojamą analizę ir kitas medžiagas;
- 41) vienos laboratorijos tyrimas arba vietinis validavimas – analitinis tyrimas, kurį atlieka viena laboratorija, taikydama vieną metodą tai pačiai arba skirtingoms tiriamosioms medžiagoms tirti skirtingomis sąlygomis ir pagrįstai ilgais laiko tarpais;

⁽¹⁹⁾ Maisto kodekso komisija, Jungtinių Tautų Maisto ir žemės ūkio organizacija, Pasaulio sveikatos organizacija, „Analizių terminijos gairės“ (CAC/GL 72-2009).

⁽²⁰⁾ ISO 5725-1:1994 „Matavimo metodų tikslumas (teisingumas ir glaudumas) ir įvertinimo rezultatai. 1 dalis. Bendrieji principai ir apibrėžimai“ (3 skyrius).

- 42) etalono pridėjimo metodas – procedūra, pagal kurią viena mėginio dalis analizuojama tokia, kokia yra, o į kitas tiriamąsias dalis prieš analizę pridedamas tam tikras žinomas kiekis etaloninės analizės;
- 43) etaloninė analizė – žinomos ir patvirtintos sudėties bei grynumo analizė, skirta naudoti kaip analizės etalonas;
- 44) medžiaga – pastovios sudėties medžiaga, kuriai būdingos ją sudarančios dalys ir tam tikros fizinės savybės;
- 45) tiriamoji dalis – iš mėginio paimtas medžiagos kiekis atlikti tyrimą ar stebėjimą;
- 46) teisingumas – didelės tyrimų rezultatų serijos vertės vidurkio panašumas į priimtina pamatinę vertę;
- 47) vienetai – standarte ISO 80000 ⁽²¹⁾ ir Direktyvoje 80/181/EEB ⁽²²⁾ aprašyti vienetai;
- 48) validavimas – įrodymas ištiriant ir akivaizdžių įrodymų to, kad yra įvykdyti atitinkami tam tikros naudojimo paskirties reikalavimai ⁽²³⁾, pateikimas atliekant vienos laboratorijos arba jungtinį lyginamąjį tyrimą;
- 49) atkuriamumas laboratorijoje arba tarpinis glaudumas (vidinis atkuriamumas) – matavimo glaudumas vienos laboratorijos sąlygomis konkrečioje laboratorijoje.

3 straipsnis

Analizės metodai

Valstybės narės užtikrina, kad pagal Reglamento (ES) 2017/625 34 straipsnį paimti mėginiai būtų analizuojami taikant metodus, atitinkančius šiuos reikalavimus:

- 1) jie yra dokumentuoti tyrimų instrukcijose, pageidautina pagal standarto ISO 78-2:1999 „Chemija. Standartų sandara. 2 dalis. Cheminės analizės metodai“ ⁽²⁴⁾ priedus;
- 2) jie atitinka šio reglamento I priedo 1 skyriuje nustatytus analizės metodų veiksmingumo kriterijus ir kitus reikalavimus;
- 3) jie buvo validuoti pagal šio reglamento I priedo 2 ir 4 skyriuose nustatytus reikalavimus;
- 4) jie leidžia užtikrinti Reglamente (ES) 2019/1871 nustatytą kontrolės atskaitos taškų taikymą, nustatyti draudžiamų ir neleidžiamų naudoti medžiagų buvimą ir užtikrinti, kad būtų laikomasi didžiausių leidžiamųjų koncentracijų (DLK), nustatytų remiantis Reglamentu (EEB) Nr. 315/93 ir Reglamentu (EB) Nr. 124/2009, ir didžiausių leidžiamųjų liekanų koncentracijų (DLLK), nustatytų remiantis reglamentais (EB) Nr. 1831/2003 ir (EB) Nr. 470/2009.

4 straipsnis

Kokybės kontrolė

Valstybės narės užtikrina pagal Reglamentą (ES) 2017/625 atliktų tyrimų rezultatų kokybę, visų pirma stebėdamos tyrimus arba kalibravimo rezultatus pagal standartą ISO/IEC 17025:2017 „Tyrimų, bandymų ir kalibravimo laboratorijų kompetencijai keliama bendrieji reikalavimai“ ir pagal kokybės kontrolės atliekant įprastinę analizę reikalavimus, nustatytus šio reglamento I priedo 3 skyriuje.

⁽²¹⁾ ISO 80000-1:2009 „Dydžiai ir vienetai. 1 dalis. Bendrieji dalykai“ (Įvadas).

⁽²²⁾ 1979 m. gruodžio 20 d. Tarybos direktyva 80/181/EEB dėl valstybių narių įstatymų, susijusių su matavimo vienetais, suderinimo ir Direktyvos 71/354/EEB panaikinimo (OL L 39, 1980 2 15, p. 40).

⁽²³⁾ ISO/IEC 17025:2017 „Tyrimų, bandymų ir kalibravimo laboratorijų kompetencijai keliama bendrieji reikalavimai“ (3 skyrius).

⁽²⁴⁾ ISO 78-2: 1999 „Chemija. Standartų sandara. 2 dalis. Cheminės analizės metodai“ (priedai).

5 straipsnis

Rezultatų aiškinimas

1. Analizės rezultatas laikomas teigiamu, jei jis yra lygus patvirtinimo sprendimo ribai (CCa) arba ją viršija.
2. Leidžiamų naudoti medžiagų, kurių DLLK ir DLK nustatytos, patvirtinimo sprendimo riba (CCa) yra koncentracija, kurią pasiekus arba viršijus galima 1 – α skaitinės vertės statistiniu patikimumu nustatyti, kad buvo viršyta leistina riba.
3. Neleidžiamų naudoti, draudžiamų medžiagų arba leidžiamų naudoti medžiagų, kurių DLLK ir DLK konkrečiose rūšyse arba produkte nebuvo nustatytos, patvirtinimo sprendimo riba (CCa) yra žemiausias koncentracijos lygis, kuriam esant 1 – α skaitinės vertės statistiniu patikimumu būtų galima teigti, kad esama būtent tos analitės.
4. Neleidžiamų naudoti arba uždraustų farmakologiškai aktyvių medžiagų pirmosios rūšies klaida yra ne didesnė kaip 1 %. Visų kitų medžiagų pirmosios rūšies klaida yra ne didesnė kaip 5 %.

6 straipsnis

Mėginio ėmimo metodai

Valstybės narės užtikrina, kad mėginiai būtų imami, tvarkomi ir ženklinami pagal šio reglamento II priede nustatytus išsamius mėginių ėmimo metodus.

7 straipsnis

Panaikinimas ir pereinamojo laikotarpio priemonės

Sprendimai 2002/657/EB ir 98/179/EB panaikinami nuo šio reglamento įsigaliojimo dienos.

Tačiau iki 2026 m. birželio 10 d. Sprendimo 2002/657/EB I priedo 2 ir 3 punktuose nustatyti reikalavimai toliau taikomi metodams, kurie buvo validuoti iki šio reglamento įsigaliojimo dienos.

8 straipsnis

Įsigaliojimas

Šis reglamentas įsigalioja dvidešimtą dieną po jo paskelbimo *Europos Sąjungos oficialiajame leidinyje*.

Šis reglamentas privalomas visas ir tiesiogiai taikomas visose valstybėse narėse.

Priimta Briuselyje 2021 m. kovo 22 d.

Komisijos vardu

Pirmininkė

Ursula VON DER LEYEN

I PRIEDAS

1 SKYRIUS

ANALIZĖS METODŲ VEIKSMINGUMO KRITERIJAI IR KITI REIKALAVIMAI

1.1. Atrankinių metodų reikalavimai

1.1.1. Tinkamų atrankinių metodų kategorijos

Kaip tinkami atrankiniai metodai taikomi kokybiniai, pusiau kiekybiniai arba kiekybiniai metodai.

1.1.2. Biologinių, biocheminių arba fizinių ir cheminių atrankinių metodų reikalavimai

Draudžiamų ar neleidžiamų naudoti medžiagų CC β yra kiek praktiškai įmanoma mažesnė ir bet kuriuo atveju mažesnė už cheminių medžiagų, kurių kontrolės atskaitos taškai (KAT) nustatyti pagal Reglamentą (ES) 2019/1871, KAT.

Leidžiamų naudoti farmakologiškai aktyvių medžiagų CC β yra mažesnė už DLLK arba DLK.

Atrankinei patikrai galima naudoti tik tokius analizės metodus, kurie yra validuoti ir kurių neteisingų sprendimų dėl neigiamo rezultato koeficientas yra ne didesnis kaip 5 % (antrosios rūšies klaida), o tai patvirtina dokumentai, kuriuos galima patikrinti. Jei gaunamas abejotinas teigiamas rezultatas, jis patikrinamas patvirtinamuoju metodu.

Kiekybiniai atrankos metodai, naudojami ir atrankinei patikrai, ir patvirtinimui, atitinka tuos pačius tikslumo, intervalo ir glaudumo reikalavimus, kaip aprašyta 1.2.2.1 ir 1.2.2.2 skirsniuose.

1.2. Patvirtinamųjų metodų reikalavimai

1.2.1. Specialieji patvirtinamųjų metodų reikalavimai

Draudžiamų arba neleidžiamų naudoti medžiagų CC α yra mažesnė kiek praktiškai įmanoma. Draudžiamų arba neleidžiamų naudoti medžiagų, kurių KAT nustatytas pagal Reglamentą (ES) 2019/1871, CC α yra mažesnė už kontrolės atskaitos tašką arba jam lygi.

Leidžiamų naudoti medžiagų CC α yra didesnė nei DLLK arba DLK, bet kuo artimesnė.

Patvirtinimui galima naudoti tik tokius analizės metodus, kurie yra validuoti ir kurių neteisingų sprendimų dėl teigiamo rezultato koeficientas (pirmosios rūšies klaida) yra ne didesnis kaip 1 % draudžiamų ar neleidžiamų naudoti medžiagų arba ne didesnis kaip 5 % leidžiamų naudoti medžiagų atveju.

Taikant patvirtinamuosius metodus gaunama informacijos apie struktūrinę cheminę analitės sandarą. Todėl vien chromatografine analize pagrįstų patvirtinamųjų metodų, nenaudojant spektrografinės masės detekcijos, netinka taikyti kaip draudžiamų ar neleidžiamų naudoti farmakologiškai aktyvių medžiagų patvirtinamųjų metodų. Jeigu masių spektrometrija netinkama leidžiamoms naudoti medžiagoms, galima taikyti kitus metodus, pvz., HPLC-DAD ir -FLD arba jų derinį.

Kai reikalaujama pagal patvirtinamąjį metodą, tinkamo vidinio etalono pridedama į tiriamąją dalį pradedant išskyrimo procedūrą. Naudojamos stabiliais izotopais žymėtos analitės formos, kurios ypač tinka spektrometrinei masės detekcijai, arba labai panašios į analitę sandaros analoginiai junginiai (atsižvelgiant į tai, kuriuos lengviau gauti). Kai tinkamu vidiniu etalonu naudotis negalima, pageidautina, kad analitės identifikacija būtų patvirtinta kochromatografija ⁽¹⁾. Tokiu atveju gaunama tik viena smailė, o padidintas smailės aukštis (arba plotas) atitinka pridėtos analitės kiekį. Jei tai neįmanoma, naudojami matricą atitinkantys etalonai arba matrica sodrinti etalonai.

⁽¹⁾ Kochromatografija – tai procedūra, kurią taikant mėginio ekstraktas prieš chromatografavimo etapus padalijamas į dvi dalis. Viena dalis ekstrakto chromatografuojama. Antra dalis sumaišoma su etalonine analite, kurios kiekį ir reikia išmatuoti. Tuomet šis mišinys taip pat chromatografuojamas. Etaloninės analitės pridedama maždaug tiek, kiek jo turėtų būti ekstrakto. Kochromatografija naudojama norint geriau identifikuoti analitę taikant chromatografijos metodiką, ypač tuomet, kai negalima naudotis jokių tinkamu vidiniu etalonu.

1.2.2. Bendrieji patvirtinamųjų metodų veiksmingumo kriterijai

1.2.2.1. Teisingumas pagal išgavą

Atliekant pakartotinę sertifikuotosios pamatinės medžiagos analizę, eksperimentiniu būdu nustatytos pagal išgavą pakoreguotos vidutinės masės dalies nuokrypis nuo patvirtintos vertės atitinka mažiausius teisingumo intervalus, nurodytus 1 lentelėje.

1 lentelė

Mažiausiasis kiekybinių metodų teisingumas

Masės dalis	Intervalas
$\leq 1 \mu\text{g/kg}$	Nuo -50% iki $+20 \%$
Nuo $> 1 \mu\text{g/kg}$ iki $10 \mu\text{g/kg}$	Nuo -30% iki $+20 \%$
$\geq 10 \mu\text{g/kg}$	Nuo -20% iki $+20 \%$

Jei nėra sertifikuotų pamatinių medžiagų, priimtina, kad matavimų teisingumas būtų vertinamas kitais būdais, pvz., naudojant medžiagas su tarplaboratoriniuose lyginamuosiuose tyrimuose priskirtomis vertėmis arba į tuščiąją matricą pridėdant žinomų analitės (-ių) kiekių.

1.2.2.2. Glaudumas

Daugiakartės pamatinės arba sodrintos medžiagos analizės variacijos koeficientas (VK) atkuriamumo laboratorijoje sąlygomis turi neviršyti Horvico lygtimi apskaičiuoto lygio. Taikoma tokia lygtis:

$$CV = 2^{(1-0,5 \log C)}$$

čia C yra masės dalis, išreikšta skaičiaus 10 laipsnio rodikliu (pvz., $1 \text{ mg/g} = 10^{-3}$). Jei masės dalis yra mažesnė kaip $120 \mu\text{g/kg}$, taikant Horvico lygtį gaunamos nepriimtina didelės vertės. Todėl didžiausias leidžiamas variacijos koeficientas neturi būti didesnis už 2 lentelėje pateiktas vertes.

2 lentelė

Priimtinas variacijos koeficientas

Masės dalis	Atkuriamumo VK (proc.)
$> 1\,000 \mu\text{g/kg}$	16 (pritaikyta pagal Horvico lygtį)
$> 120 \mu\text{g/kg} - 1\,000 \mu\text{g/kg}$	22 (pritaikyta pagal Horvico lygtį)
$10 - 120 \mu\text{g/kg}$	25 *
$< 10 \mu\text{g/kg}$	30 *

* * Pateiktas VK (%) yra rekomendacija ir turėtų būti kiek praktiškai įmanoma mažesnis.

Kai analizė atliekama pakartojamumo sąlygomis, variacijos koeficientas pakartojamumo sąlygomis turi būti ne didesnis nei du trečdaliai 2 lentelėje išvardytų verčių.

1.2.3. Chromatografinio atskyrimo reikalavimai

Skysčių arba dujų chromatografijos atveju trumpiausia priimtina tiriamos (-ų) analitės (-ių) sulaikymo trukmė turi būti dvigubai trumpesnė už tą sulaikymo trukmę, kuri atitinka tuščio kapiliarinio vamzdelio tūrį. Analitės sulaikymo trukmė ekstrakte turi atitikti kalibravimo etalono, matricą atitinkančio etalono arba matrica sodrinto etalono sulaikymo trukmę su $\pm 0,1$ minutės leidžiamu nuokrypiu. Jei taikoma greitoji chromatografija, kai sulaikymo trukmė yra trumpesnė nei 2 minutės, priimtinas mažesnis nei 5 % sulaikymo trukmės nuokrypis. Jeigu naudojamas vidinis etalonas, analitės chromatografinio sulaikymo trukmės santykis su vidinio etalono sulaikymo

trukmė, t. y. analitės santykinė sulaikymo trukmė, turi atitikti kalibravimo etalono, matricą atitinkančio etalono arba matrica sodrinto etalono santykinę trukmę taikant 0,5 % didžiausią leidžiamą nuokrypį dujų chromatografijos atveju ir 1 % – skysčių chromatografijos atveju, taikant metodus, validuotus nuo šio reglamento įsigaliojimo dienos.

1.2.4. *Specialieji masių spektroskopijos veiksmingumo kriterijai*

1.2.4.1. Spektrometrinė masės detekcija

Spektrometrinė masės detekcija atliekama taikant kai kurias iš šių galimybių:

- 1) nuodugniojo skenavimo (NS) masės spektro registravimą;
- 2) pasirinktų jonų stebėseną (PJS);
- 3) daugelio stadijų masių spektrometrijos (MS^n) metodus, pvz., pasirinktos reakcijos stebėseną (PRS);
- 4) masių spektrometrijos (MS) arba daugelio stadijų masių spektrometrijos (MS^n) metodų derinį su reikiamu jonizavimu.

Tinka tiek mažos skiriamosios gebos masių spektrometrija (MSGMS, naudojant vieneto masės skiriamąją gebą), tiek didelės skiriamosios gebos masių spektrometrija (DSGMS), įskaitant, pvz., dvigubo fokusavimo sektorių, skriejimo laiko (SL) ir „Orbitrap“ masių spektrometrus.

Siekiant patvirtinti analitės tapatumą atliekant didelės skiriamosios gebos masių spektrometriją (DSGMS), visų diagnostinių jonų masės nuokrypis turi būti mažesnis nei 5 ppm (arba, jei $m/z < 200$, mažesnis nei 1 mDa). Atsižvelgiant į tai, efektyvioji skiriamoji geba turėtų būti parenkama pagal paskirtį ir skiriamoji geba visame masės diapazone esant 10 % minimumui paprastai turi būti didesnė kaip 10 000 arba esant juostos pločiui pusiniame aukštyje (FWHM) – 20 000.

Kai masė spektroskopiškai nustatoma registruojant nuodugniojo skenavimo spektrą (tiek MSGMS, tiek DSGMS), tinkami tik diagnostiniai jonai, kurių santykinis intensyvumas kalibravimo etalono, matricą atitinkančio etalono arba matrica sodrinto etalono pamatiniame spektre yra didesnis kaip 10 %. Diagnostiniai jonai apima molekulinį joną (jei yra), kurio intensyvumas sudaro ≥ 10 % bazinės smailės, ir būdingus skeveldrinius arba susidariusius jonus.

Jono pirmtako atranka: kai masė spektroskopiškai nustatoma atliekant fragmentaciją po jono pirmtako atrinkimo, jono pirmtako atranka atliekama naudojant vieneto masės skiriamąją gebą arba už ją didesnę skiriamąją gebą. Pasirinktas jonas pirmtakas yra molekulinis jonas, molekuliniams jonams būdingi aduktai, būdingi susidarę jonai arba vienas iš jų izotopinių jonų. Jei jono pirmtako atrankos masių atrankos intervalas siekia daugiau nei vieną daltoną (pvz., nuo duomenų nepriklausomo aptikimo atveju), metodas laikomas nuodugnaus skenavimo patvirtinamąja analize.

Skeveldriniai ir susidarę jonai: pasirinkti susidarę arba skeveldriniai jonai yra diagnostiniai matuotos analitės ir (arba) produkto fragmentai. Jeigu įmanoma, neselektyvios pereigos (pvz., tropilio katijonas arba vandens nuostoliai) neįtraukiamos. Diagnostinių jonų gausa nustatoma pagal integruotų ekstrahuotų jonų chromatogramų smailės plotą arba aukštį. Tai taip pat taikoma, kai identifikavimui naudojami nuodugniojo skenavimo matavimai. Visų diagnostinių jonų signalo ir triukšmo santykis (S/N) turi būti ne mažesnis kaip trys su vienu (3:1).

Santykinis intensyvumas: diagnostinių jonų santykinis intensyvumas (jonų koeficientas), išreikštas gausiausio jono intensyvumo procentine dalimi arba pereiga. Jonų koeficientas turi būti nustatomas lyginant spektrus arba integruojant ekstrahuotų jonų masės pėdsakų signalus. Analitės jonų koeficientas, kuris turi būti patvirtintas, turi atitikti tokiomis pačiomis sąlygomis išmatuotus panašios koncentracijos matricą atitinkančių etalonų, matrica sodrintų etalonų arba etaloninių tirpalų koeficientus, o santykinis nuokrypis neturi būti didesnis nei ± 40 %.

Atliekant bet kokią masių spektrometrinę analizę, turi būti nustatomas bent vienas jonų koeficientas. Parankiausia, jei šie jonai gaunami atlikus vieną skenavimą, tačiau jonai taip pat gali būti gaunami atliekant skirtingus to paties įpurškimo skenavimus (t. y. nuodugnųjį skenavimą ir fragmentacijos skenavimą).

1.2.4.2. Identifikavimas

Tinkamiems duomenų rinkimo režimams ir vertinimo kriterijams parinkti turi būti naudojama identifikavimo taškų sistema. Siekiant patvirtinti matricoje esančių medžiagų, kurių DLLK nustatyta, tapatumą (leidžiamas naudojimas), būtina nustatyti ne mažiau kaip 4 identifikavimo taškus. Jeigu tai neleidžiamos naudoti arba draudžiamos medžiagos, reikia nustatyti 5 identifikavimo taškus. Vienas taškas gali būti gaunamas atlikus chromatografinį atskyrimą. 3 lentelėje pateiktas kiekvienu iš metodų galimų gauti identifikavimo taškų skaičius. Tam, kad reikiami identifikacijos taškai galėtų būti patvirtinti, galima pridėti identifikavimo taškus, gautus taikant skirtingus metodus.

1. Visos masės spektrometrinės analizės turi būti derinamos su atskyrimo metodu, kuris parodo pakankamą atskyrimo galią ir atrankumą konkrečiai taikymo sričiai. Tinkami atskyrimo metodai, be kita ko, yra skysčių ir dujų chromatografija, kapiliarinė elektroforezė ir superkrintinė chromatografija. Analitės, kurios sudėtyje yra izobaro arba izomero junginio, sulaikymo trukmės priimtinumas (t. y. $\pm 0,5$ % DC ir ± 1 % SC ir SSC) yra privalomas jos tapatumui patvirtinti.
2. Mažiausiam būtinam identifikavimo taškų skaičiui surinkti galima derinti ne daugiau kaip tris atskirus metodus.
3. Skirtingos jonizacijos būsenos (pvz., elektronų jonizacija ir cheminė jonizacija) yra laikomos skirtingais metodais.

3 lentelė

Identifikavimo taškai pagal metodą

Metodas	Identifikavimo taškai
Atskyrimas (DC, SC, SSC, KE metodai)	1
MSG-MS jonas	1
Jono pirmtako atranka esant $\pm 0,5$ Da masės intervalui	1 (netiesioginis)
MSG-MS ⁿ susidaręs jonas	1,5
DSG-MS jonas	1,5
DSG-MS ⁿ susidaręs jonas	2,5

4 lentelė

Konkrečių identifikavimo taškų skaičiaus metodų ir metodų derinių pavyzdžiai (n – sveikas skaičius)

Metodas (-ai)	Atskyrimas	Jonų skaičius	Identifikavimo taškai
DC-MS (E) arba C)	DC	n	1 + n
DC-MS (E) ir C)	DC	2 (E) + 2 (C)	1 + 4 = 5
DC-MS (E) arba C) 2 dariniai	DC	2 (darinys A) + 2 (darinys B)	1 + 4 = 5
SC-MS	SC	n (MS)	1 + n
DC- arba SC-MS/MS	DC arba SC	1 pirmtakas + 2 susidarę jonai	1 + 1 + 2 × 1,5 = 5
DC- arba SC-MS/MS	DC arba SC	2 pirmtakai + 2 susidarę jonai	1 + 2 + 2 × 1,5 = 6
DC- arba SC-MS ³	DC arba SC	1 pirmtakas + 1 MS ² susidaręs jonas + 1 MS ³ susidaręs jonas	1 + 1 + 1,5 + 1,5 = 5
DC- arba SC-DSGMS	DC arba SC	n	1 + n × 1,5

DC- arba SC-DSGMS/MS	DC arba SC	1 pirmtakas ($<\pm 0,5$ Da masės intervalas) + 1 susidaręs jonas	$1 + 1 + 2,5 = 4,5$
DC- arba SC-DSGMS/MS	DC arba SC	1 nuodugnaus skenavimo jonas + 1 DSGMS susidaręs jonas ^a	$1 + 1,5 + 2,5 = 5$
DC- ir SC-MS	DC ir SC	2 jonai (DCMS) + 1 jonas (SCMS)	$1 + 1 + 2 + 1 + 1 = 6$

^a Papildomų jono pirmtako atrankos identifikavimo taškų nenustatoma, jei šis jonas pirmtakas yra tas pats jonas (arba aduktas ar izotopas), kaip ir DSGMS jonas, stebimas atliekant nuodugnųjį skenavimą.

1.2.5. Specialieji analitės nustatymo naudojant skysčių chromatografiją ir taikant kitus aptikimo metodus, išskyrus masių spektrometriją, veiksmingumo kriterijai

Tik leidžiamų naudoti medžiagų atveju kaip alternatyvą masių spektrometriją pagrįstiems metodams, galima taikyti šiuos metodus, jeigu laikomasi atitinkamų šiems metodams taikomų kriterijų:

- 1) aptikimo nuodugniojo skenavimo diodų matrica spektrometriją (DDM), jeigu naudojama su ESC;
- 2) fluorescencinio aptikimo spektrometriją, jeigu naudojama su ESC.

Vien skysčių chromatografija su UV/MŠ detekcija (vienas bangos ilgis) negali būti taikomos kaip patvirtinamasis metodas.

1.2.5.1. Nuodugniojo skenavimo diodų matricos spektrometrijos veiksmingumo kriterijai

Laikomasi 1.2.3 skirsnyje nustatytų chromatografinio atskyrimo veiksmingumo kriterijų.

Absorbcijos maksimumas analitės UV spektre turi būti ties tomis pačiomis bangos ilgio vertėmis, kaip ir matricoje esančio kalibravimo etalono; didžiausias leistinas nuokrypis priklauso nuo aptikimo sistemos skiriamosios gebos. Aptikimo diodų matrica atveju šis didžiausias leistinas nuokrypis paprastai yra ± 2 nm. Tos virš 220 nm esančios analitės spektro dalys, kurių dviejų spektrų santykinė absorbcija yra ne mažesnė kaip 10 %, vizualiai nesiskiria nuo kalibravimo etalono spektro. Šio kriterijaus reikalavimų laikomasi, jei yra vienodi maksimumai, o skirtumai tarp abiejų spektrų nė viename taške nėra didesni už 10 % kalibravimo etalono absorbcijos. Jei naudojamos kompiuterizuota paieška bibliotekoje ir taikomas suliginimas, oficialiųjų mėginių ir kalibravimo tirpalo spektro duomenų atitiktis turi viršyti ribinį atitikties koeficientą. Šis koeficientas nustatomas atliekant kiekvienos analitės validavimo procesą, remiantis spektru, kuris atitinka toliau aprašytus kriterijus. Kontroluojama spektro kaita mėginio matricos ir detektoriaus veikimo charakteristikų atžvilgiu.

1.2.5.2. Fluorescencinio aptikimo spektrometrijos veiksmingumo kriterijai

Turi būti laikomasi 1.2.3 skirsnyje nustatytų chromatografinio atskyrimo veiksmingumo kriterijų.

Sužadinimo ir emisijos bangų ilgiai pagal chromatografijos sąlygas parenkami taip, kad tuščių mėginių ekstraktuose būtų kuo labiau sumažintas interferuojančių komponentų poveikis. Tarp sužadinimo ir emisijos bangos ilgio turėtų būti ne mažiau kaip 50 nanometrų.

Tarp artimiausio smailės maksimumo chromatogramoje ir priskirtosios analitės smailės ties 10 % analitės smailės maksimalaus aukščio turi būti mažiausiai vienos visos smailės pločio tarpas.

Naudojama analizuoti molekulėms, kurios natūraliai fluorescuoja, arba kurios fluorescuoja po transformavimosi arba derivatizacijos.

2 SKYRIUS

VALIDAVIMAS

2.1. Nustatomi analizės metodų veiksmingumo požymiai

Metodo validavimu įrodoma, kad analizės metodas atitinka tam tikriems veiksmingumo požymiams taikomus kriterijus. Įvairiais kontrolės tikslais taikomi skirtingų kategorijų metodai. 5 lentelėje nurodoma, kokie veiksmingumo požymiai tikrinami pagal kokio tipo metodą; kiekvienas parametras išsamiau paaiškintas šiame skirsnyje.

5 lentelė

Analizės metodų klasifikacija pagal tuos veiksmingumo požymius, kuriuos reikia nustatyti

Metodas	Patvirtinimas		Atrankinė patikra		
	Kokybinis	Kiekybinis	Kokybinis	Pusiau kiekybinis	Kiekybinis
Medžiagos	A	A, B	A, B	A, B	A, B
Identifikavimas pagal 1.2 skirsnį	x	x			
CC α	x	x			
CC β	–		x	x	x
Teisingumas		x			x
Glaudumas		x		(x)	x
Santykinis matricos poveikis/ absoliučioji išgava *		x			x
Atrankumas (specifiškumas)		x	x	x	x
Stabilumas #		x	x	x	x
Atsparumas		x	x	x	x

x: Validavimu turi būti įrodyta, kad veiksmingumo požymiams keliama reikalavimai yra įvykdyti.

x) Taikant pusiau kiekybinius atrankinės patikros metodus, 1.2.2.2 skirsnyje nustatytą glaudumo reikalavimų įvykdyti nebūtina. Tačiau glaudumas nustatomas siekiant įrodyti metodo tinkamumą, kad būtų išvengta klaidingų sprendimų dėl neigiamų analizės rezultatų.

A: draudžiamos arba neleidžiamos naudoti medžiagos

B: leidžiamos naudoti medžiagos

Jei matricioje esančių analizių stabilumo duomenys yra prieinami mokslinėje literatūroje arba kitoje laboratorijoje, atitinkama laboratorija šių duomenų neturi nustatyti iš naujo. Tačiau turimais tirpale esančių analizių stabilumo duomenimis galima remtis tik tuo atveju, jeigu taikomos vienodos sąlygos.

* Svarbu taikant MS metodus, siekiant validavimu įrodyti, kad laikomasi veiksmingumo požymių reikalavimų. Santykinis metodo matricos poveikis nustatomas tada, kai šis poveikis nebuvo įvertintas atliekant validavimo procedūrą. Absoliučioji metodo išgava nustatoma, kai nenaudojamas vidinis etalonas arba matrica sodrintas kalibravimas.

2.2. Teisingumas, pakartojamumas ir atkuriamumas laboratorijoje

Šiame skirsnyje pateikti validavimo procedūrų pavyzdžiai ir nuorodos. Gali būti taikomi kiti būdai, kuriais įrodoma, kad metodas atitinka veiksmingumo kriterijus, su sąlyga, kad jais pasiekiamas toks pat informacijos lygis ir kokybė.

2.2.1. Įprastinis validavimas

Skaičiuojant parametrus įprastiniais metodais, reikia atlikti keletą atskirų eksperimentų. Reikia nustatyti kiekvieno žymaus pokyčio kiekvieną veiksmingumo požymį (žr. 2.4 skirsnį). Daugiaanalitiniais analizės metodais vienu metu galima analizuoti keletą analizių, jeigu panaikinta galinčios trukdyti interferencijos galimybė. Panašiu būdu galima nustatyti keletą veiksmingumo požymių. Todėl tam, kad būtų kuo mažiau darbo, patartina kuo labiau sujungti eksperimentus (pvz., pakartojamumo ir atkuriamumo vienoje laboratorijoje su specifiskumu, tuščių mėginių analizės patvirtinimo sprendimo ribai nustatyti ir specifiskumo tyrimo).

2.2.1.1. Teisingumas remiantis sertifikuota pamatine medžiaga

Pageidautina analizės metodo teisingumą nustatyti naudojant sertifikuotą pamatinę medžiagą (SPM). Ši procedūra išsamiai aprašyta standarte ISO 5725–4:1994 ⁽²⁾.

Toliau pateikiamas pavyzdys:

- 1) laikantis tyrimo taikant tam tikrą metodą nurodymų, išanalizuojamos šešios SPM kopijos;
- 2) nustatomas kiekviename kopijų mėginyje esančios analitės kiekis;
- 3) apskaičiuojamas šių šešių kopijų vidurkis, standartinis nuokrypis ir variacijos koeficientas (%);
- 4) teisingumas apskaičiuojamas padalinant nustatytą koncentracijos vidurkį iš patvirtintos vertės (išmatuotos kaip koncentracija) ir padauginant iš 100, kad rezultatas būtų išreikštas procentais.

Teisingumas (%) = (koncentracijos vidurkis, pakoreguotas pagal išgavą), $\times$ 100/pridėtos analitės kiekis.

2.2.1.2. Teisingumas, pagrįstas sodrintais mėginiais

Jeigu sertifikuotos pamatinės medžiagos nėra, metodo teisingumas nustatomas eksperimentais, naudojant sodrintą tuščiąją matricą, bent pagal šią schemą:

- 1) taikant metodus, kurie buvo validuoti nuo šio reglamento įsigaliojimo dienos, pasirenkama tuščioji medžiaga ir sodrinama, kai koncentracija yra:
 - a) 0,5 ⁽³⁾, 1,0 ir 1,5 karto didesnė už KAT, arba
 - b) 0,1 ⁽⁴⁾, 1,0 ir 1,5 karto didesnė už DLLK arba DLK leidžiamų naudoti medžiagų atveju, arba
 - c) 1,0, 2,0 ir 3,0 karto didesnė už leidžiamų naudoti medžiagų (kurių KAT buvo nustatytas) ŽKL;
- 2) kiekvienu lygiu analizė atliekama su šešiomis kopijomis;
- 3) mėginiai išanalizuojami;
- 4) apskaičiuojama nustatyta kiekvieno mėginio koncentracija;
- 5) kiekvieno mėginio teisingumas apskaičiuojamas pagal toliau pateiktą lygtį ir vėliau kiekvienu koncentracijos lygiu apskaičiuojamas šešių rezultatų teisingumo vidurkis ir variacijos koeficientas.

Teisingumas (%) = koncentracijos vidurkis, pakoreguotas pagal išgavą, $\times$ 100/pridėtos analitės kiekis.

Leidžiamų naudoti medžiagų atveju taikant metodus, kurie buvo validuoti iki šio reglamento taikymo pradžios dienos, pakanka metodo teisingumą nustatyti naudojant 6 sodrintus mėginius, 0,5, 1,0 ir 1,5 karto viršijant DLLK arba DLK.

⁽²⁾ ISO 5725–4:2020 „Matavimo metodų tikslumas (teisingumas ir glaudumas) ir įvertinimo rezultatai. 4 dalis. Pagrindiniai metodai standartinio matavimo metodo teisingumui nustatyti“ (3 straipsnis).

⁽³⁾ Jeigu neleidžiamos farmakologiškai aktyvios medžiagos validavimas, kai koncentracija yra 0,5 karto didesnė už KAT, yra neįmanomas, 0,5 karto didesnę už KAT koncentraciją galima pakeisti mažiausia praktiškai pasiekia koncentracija, nuo 0,5 iki 1,0 karto viršijančia KAT.

⁽⁴⁾ Jeigu konkrečios farmakologiškai aktyvios medžiagos validavimas, kai koncentracija yra 0,1 karto didesnė už DLLK, yra neįmanomas, 0,1 karto didesnę už KAT koncentraciją galima pakeisti mažiausia praktiškai pasiekia koncentracija, nuo 0,1 iki 0,5 karto viršijančia DLLK.

2.2.1.3. Pakartojamumas

1. Taikant metodus, kurie buvo validuoti nuo šio reglamento įsigaliojimo dienos, ruošiamas tos pačios rūšies identišκών tuščiųjų matricų mėginių rinkinys. Jie sodrinami analite, kad susidarytų tokia koncentracija:
 - a) 0,5 ⁽⁵⁾, 1,0 ir 1,5 karto didesnė už KAT;
 - b) 0,1 ⁽⁶⁾, 1,0 ir 1,5 karto didesnė už DLLK arba DLK leidžiamų naudoti medžiagų atveju;
 - c) 1,0, 2,0 ir 3,0 karto didesnė už neleidžiamų naudoti arba draudžiamų medžiagų, kurioms netaikomas joks KAT, ŽKL.
2. Kiekvienu lygiu analizė atliekama ne mažiau kaip su šešiomis kopijomis.
3. Mėginiai išanalizuojami.
4. Apskaičiuojama nustatyta kiekvieno mėginio koncentracija.
5. Nustatomas sodrintų mėginių koncentracijos vidurkis, standartinis nuokrypis ir variacijos koeficientas (%).
6. Ši procedūra pakartojama mažiausiai du kartus.
7. Apskaičiuojamas bendras koncentracijos vidurkis, standartiniai nuokrypiai (apskaičiuojant atskirų atvejų standartinio nuokrypio kvadrato vidurkį ir iš jo ištraukiant šaknį) ir sodrintų mėginių variacijos koeficientai.

Leidžiamų naudoti medžiagų atveju taikant metodus, kurie buvo validuoti iki šio reglamento įsigaliojimo dienos, pakanka pakartojamumą nustatyti naudojant sodrintas matricas, 0,5, 1,0 ir 1,5 karto viršijant DLLK arba DLK.

Pakartojamumo apskaičiavimas taip pat gali būti atliekamas pagal standartą ISO 5725–2:2019 ⁽⁷⁾.

2.2.1.4. Atkuriamumas laboratorijoje

1. Siekiant atlikti validavimą po šio reglamento įsigaliojimo dienos, paruošiamas nurodytos bandomosios medžiagos (identišκών arba skirtingų matricų) mėginių rinkinys, sodrintas analite (–ėmis), kad susidarytų tokia koncentracija:
 - a) 0,5 ⁽⁵⁾, 1,0 ir 1,5 karto didesnė už KAT;
 - b) 0,1 ⁽⁶⁾, 1,0 ir 1,5 karto didesnė už DLLK arba DLK leidžiamų naudoti medžiagų atveju;
 - c) 1,0, 2,0 ir 3,0 karto didesnė už neleidžiamų naudoti arba draudžiamų medžiagų, kurioms netaikomas joks KAT, ŽKL.
2. Kiekvienu koncentracijos lygiu analizė atliekama ne mažiau kaip su šešiomis tuščiosios medžiagos kopijomis.
3. Mėginiai išanalizuojami.
4. Apskaičiuojama nustatyta kiekvieno mėginio koncentracija.

⁽⁵⁾ Jeigu neleidžiamos farmakologiškai aktyvios medžiagos validavimas, kai koncentracija yra 0,5 karto didesnė už KAT, yra neįmanomas, 0,5 karto didesnė už KAT koncentraciją galima pakeisti mažiausia praktiškai pasiekia koncentracija, nuo 0,5 iki 1,0 karto viršijančia KAT.

⁽⁶⁾ Jeigu konkrečios farmakologiškai aktyvios medžiagos validavimas, kai koncentracija yra 0,1 karto didesnė už DLLK, yra neįmanomas, 0,1 karto didesnė už KAT koncentraciją galima pakeisti mažiausia praktiškai pasiekia koncentracija, nuo 0,1 iki 0,5 karto viršijančia DLLK.

⁽⁷⁾ ISO 5725–2:2019 „Matavimo metodų tikslumas (teisingumas ir glaudumas) ir įvertinimo rezultatai. 2 dalis. Pagrindinis metodas standartinio matavimo metodo pakartojamumui ir palyginamumui nustatyti“ (3 skirsnis).

5. Ši procedūra pakartojama mažiausiai du kartus, naudojant skirtingas tuščiosios medžiagos partijas, dirbant skirtingiems operatoriams ir esant kuo daugiau skirtingų aplinkos sąlygų, pvz., skirtingoms reagentų, tirpiklių partijoms, skirtingai patalpos temperatūrai, skirtingiems prietaisams ar kitų parametrų įvairovei.

6. Nustatomas sodrintų mėginių koncentracijos vidurkis, standartinis nuokrypis ir variacijos koeficientas (%).

Leidžiamų naudoti medžiagų atveju taikant metodus, kurie buvo validuoti iki šio reglamento įsigaliojimo dienos, pakanka atkuriamumą laboratorijoje nustatyti naudojant sodrintas matricas, 0,5, 1,0 ir 1,5 karto viršijant DLLK arba DLK.

Atkuriamumo ir (arba) tarpinio glaudumo apskaičiavimas laboratorijoje taip pat gali būti atliekamas pagal ISO 5725–2:2019, ISO 11843–1:1997 ⁽⁸⁾, Codex CAC/GL 59–2006 ⁽⁹⁾.

2.2.2. Validavimas alternatyviais būdais

Skaiciuojant parametrus alternatyviais metodais, reikia parengti eksperimento planą. Eksperimento planas turi būti sudarytas atsižvelgiant į skirtingų biologinių rūšių skaičių ir įvairius tiriamus veiksnus. Taigi, pirmasis visos validavimo procedūros etapas – įvertinti mėginių populiacijas, kurios bus analizuojamos laboratorijoje ateityje, siekiant nustatyti svarbiausias rūšis ir veiksnus, kurie gali turėti įtakos matavimo rezultatams. Faktorinės analizės metodas leidžia įvertinti tyrimo rezultatų matavimo neapibrėžtį, gautą tam tikroje laboratorijoje įvairiomis tyrimo sąlygomis, pvz., dirbant skirtingiems analitikams, naudojant skirtingus instrumentus, skirtingas reagentų partijas, skirtingas matricas, tyrimą atliekant skirtingą laiką ir skirtingoje temperatūroje. Vėliau koncentracijos intervalas turi būti pasirenkamas pagal paskirtį, atsižvelgiant į leidžiamų medžiagų DLLK ar DLK arba draudžiamų ar neleidžiamų naudoti medžiagų KAT ar ŽKL.

Faktorinės analizės metodu siekiama nustatyti patikimus glaudumo duomenis ir matavimo duomenis, vienu metu kontroliuojant pasirinktų veiksnių variacijas. Tai leidžia įvertinti bendrą faktoriaus ir atsitiktinio poveikio įtaką. Eksperimento planavimas taip pat leidžia ištirti analizės metodo atsparumą ⁽¹⁰⁾ ir nustatyti vidinio atkuriamumo standartinį nuokrypį tarp matricų.

Toliau pateikiamas alternatyvus metodo, naudojant ortogonalųjį eksperimento planą, pavyzdys.

Galima ištirti ne daugiau kaip septynis veiksnus (triukšmo veiksnus). Tyrimas parengtas taip, kad glaudumą, teisingumą (pagrįstą sodrintais mėginiais), jautrumą, matavimo neapibrėžtį ir ribines koncentracijas būtų galima nustatyti vienu metu, įgyvendinant eksperimentinį planą.

6 lentelė

Dviejų lygių (A/B) ortogonalus eksperimento plano su 7 veiksniais (I–VII) aštuonių bandymo kartų (veiksnių lygio derinio) validavimo tyrime pavyzdys

Veiksnyys	I	II	III	IV	V	VI	VII
01 bandymo kartas	A	A	A	A	A	A	A
02 bandymo kartas	A	A	B	A	B	B	B
03 bandymo kartas	A	B	A	B	A	B	B
04 bandymo kartas	A	B	B	B	B	A	A

⁽⁸⁾ ISO 11843-1:1997 „Aptikimo geba. 1 dalis. Sąvokos ir apibrėžtys“.

⁽⁹⁾ Maisto kodekso komisija, Jungtinių Tautų Maisto ir žemės ūkio organizacija, Pasaulio sveikatos organizacija, „Rezultatų neapibrėžties vertinimo gairės“ (CAC/GL 59-2006).

⁽¹⁰⁾ Nurodytus eksperimentinių sąlygų pokyčius gali sudaryti mėginių medžiagos, analizės, laikymo sąlygos, aplinkos ir (arba) mėginio paruošimo sąlygos. Turi būti nurodomi visų eksperimentinių sąlygų, kurios iš tikrųjų gali kisti (pvz., reagentų stabilumas, mėginio sudėtis, pH, temperatūra), pokyčiai, kurie gali turėti įtakos analizės rezultatams.

05 bandymo kartas	B	A	A	B	B	A	B
06 bandymo kartas	B	A	B	B	A	B	A
07 bandymo kartas	B	B	A	A	B	B	A
08 bandymo kartas	B	B	B	A	A	A	B

Metodo požymiai apskaičiuojami taip, kaip aprašo Jülicher et al. ⁽¹¹⁾.

2.2.3. Kiti validavimo metodai

Gali būti taikomi kiti būdai, kuriais įrodoma, kad metodas atitinka veiksmingumo požymių veiksmingumo kriterijus, su sąlyga, kad jais pasiekiamas toks pat informacijos lygis ir kokybė. Validuoti galima ir atlikus tarplaboratorinį lyginamąjį tyrimą taip, kaip nurodyta Maisto kodekse, ISO arba IUPAC ⁽¹²⁾, arba alternatyviais metodais, pvz., tyrimais vienoje laboratorijoje arba vietiniu validavimu ⁽¹³⁾. Kai vykdomos alternatyvios validavimo procedūros, jų būdas, strategija, išankstinės sąlygos, prielaidos ir formulės surašomos validavimo protokole arba bent pateikiamos nuorodos, kur visa tai yra pateikta.

2.3. Atrankumas (specifiškumas)

Kuo geriau nustatoma analitės ir glaudžiai susijusių medžiagų skiriamoji geba. Nustatoma homologų, izomerų, skilimo produktų, endogeninių medžiagų, analogų, dominančių liekanų metabolinių produktų, matricos junginių ar bet kurios kitos galimai trukdančiosios medžiagos interferencija ir, jeigu reikia, metodas turi būti koreguojamas, kad būtų išvengta nustatytų interferencijų. Metodo specifiškumui nustatyti turi būti taikomas šis metodas:

- 1) pasirenkami tam tikri chemiškai giminingi junginiai ar kitos medžiagos, kurie gali turėti sąlytį su dominančiu junginiu ir kurių gali būti mėginiuose, ir patikrinama, ar jie gali trukdyti tikslinės (-ių) analitės (-ių) analizei;
- 2) išanalizuojamas reikiamas pavyzdinių tuščiųjų mėginių skaičius, pvz., skirtingos partijos arba skirtingų rūšių gyvūnų partijos ($n \geq 20$) ir patikrinama, ar dominančioje srityje, kurioje turėtų būti išplauta tikslinė analitė, nėra interferencijos signalų, smalių, jonų pėdsakų;
- 3) pavyzdiniai tuštieji mėginiai sodrinami iki reikiamos koncentracijos medžiagomis, kurios galėtų trukdyti identifikuoti ir (arba) kiekybiškai įvertinti analitę, ir patikrinama, ar pridėta medžiaga:
 - a) gali lemti klaidingą identifikavimą;
 - b) trukdo identifikuoti tikslinę analitę;
 - c) žymiai paveikia kiekio nustatymo rezultatus.

2.4. Atsparumas

Analizės metodo tęstinio veiksmingumo bandymai turi būti atliekami įvairiomis eksperimentinėmis sąlygomis, pvz., skirtingomis mėginių ėmimo sąlygomis ir esant nežymiesiems pokyčiams, kurie gali įvykti atliekant įprastus tyrimus. Tikrinant metodo atsparumą, eksperimento sąlygų pakeitimai turėtų būti nedideli. Įvertinama šių pakeitimų svarba. Turi būti nustatomi visų nežymių pokyčių, kurie smarkiai keičia analizės veiksmingumo charakteristikas, veiksmingumo požymiai.

⁽¹¹⁾ Jülicher, B., Gowik, P. and Uhlig, S. (1998) Assessment of detection methods in trace analysis by means of a statistically based in-house validation concept. *Analyst*, 120, 173.

⁽¹²⁾ IUPAC (1995), Protocol for the design, conduct and interpretation of method-performance studies, *Pure & Applied Chem*, 67, 331.

⁽¹³⁾ Gowik, P., Jülicher, B. and Uhlig, S. (1998) Multi-residue method for non-steroidal anti-inflammatory drugs in plasma using high performance liquid chromatography-photodiode-array detection. Method description and comprehensive in-house validation. *J. Chromatogr.*, 716, 221.

2.5. Stabilumas

Turi būti nustatomas kalibravimo etalono, matricą atitinkančio etalono ir (arba) matrica sodrintų etalonų ir analitės ar matricos sudedamųjų dalių stabilumas mėginyje laikymo arba analizės metu, nes nestabilumas gali turėti įtakos tyrimo rezultatams.

Paprastai analitės stabilumas gerai apibūdinamas pagal įvairias laikymo sąlygas. Eksperimentai, skirti etalonų ir mėginių laikymo sąlygoms stebėti, atliekami kaip įprastos laboratorijos akreditavimo ir kokybės kontrolės sistemos dalis, gali suteikti reikiamos informacijos. Jei turima matricoje esančių analizių stabilumo duomenų (pvz., remiantis ES etaloninių laboratorijų pateikta informacija, paskelbtais duomenimis ir kt.), šių duomenų kiekvienai laboratorijai nustatyti nereikia. Tačiau turimais tirpale ir matricoje esančių analizių stabilumo duomenimis galima remtis tik tuo atveju, jeigu taikomos vienodos sąlygos.

Jei reikiamų stabilumo duomenų nėra, turėtų būti taikomi toliau nurodyti metodai.

2.5.1. Analitės stabilumo tirpale nustatymas

1. Paruošiami švieži pradiniai analitės (-ių) tirpalai ir jie atskiedžiami taip, kaip nurodyta tyrimo nurodymuose reikiamam kiekvienos pasirinktos koncentracijos mėginių skaičiui gauti (pvz., 40). Mėginiai paruošiami iš:
 - a) analitės tirpalų, naudojamų sodrinimui;
 - b) analitės tirpalų, naudojamų galutinei analizei;
 - c) bet kokio kito dominančio tirpalo (pvz., derivatinių etalonų).
2. Pagal tyrimo nurodymus išmatuojamas analitės kiekis šviežiai paruoštame tirpale.
3. Atitinkamas tūris išpilstomas į tinkamas talpas, paženklinamas ir laikomas pagal 7 lentelėje pateiktoje schemoje nustatytas šviesos ir temperatūros sąlygas. Laikymo trukmė pasirenkama atsižvelgiant į taikomą analitinę praktiką, geriausia – kol identifikavimo ir (arba) kiekybinio nustatymo metu bus pastebimi pirmieji irimo požymiai. Jei stabilumo tyrimo metu irimo požymių nepastebima, stabilumo tyrimo laikymo trukmė turi būti lygi ilgiausio tirpalo laikymo laikotarpio trukmei.
4. Analitės (-ių) koncentracija kiekviename mėginyje skaičiuojama prilyginant ją šviežiai paruoštam analitės tirpalui pagal toliau pateiktą formulę:

$$\text{Likusi analitė (\%)} = C_i \times 100 / C_{\text{šviež.}}$$

C_i = koncentracija laiko momentu i

$C_{\text{šviež.}}$ = šviežio tirpalo koncentracija

Penkių kartotinių mėginių tirpalų, kurie buvo saugojami, vidutinė vertė nuo penkių naujai paruoštų kartotinių mėginių tirpalų vidutinės vertės neturi skirtis daugiau kaip 15 %. Apskaičiuojant procentinį skirtumą turi būti remiamasi penkių naujai paruoštų tirpalų vidutine verte.

7 lentelė

Analitės stabilumo tirpale nustatymo schema

	–20 °C	+4 °C	+20 °C
Tamsa	10 mėginių	10 mėginių	10 mėginių
Šviesa			10 mėginių

2.5.2. Analitės (-ių) stabilumo matricoje nustatymas

1. Jeigu įmanoma, naudojami natūralūs mėginiai. Jeigu natūralios matricos nėra, turi būti naudojama tuščioji matrica, sodrinta analite.

2. Kai turima natūrali matrica, jos koncentracija nustatoma, kol matrica dar šviežia. Kiti homogenizuotos natūralios matricos mėginiai laikomi -20°C , o jei reikia – žemesnėje temperatūroje ir analitės koncentracija nustatinėjama tol, kol mėginys laikomas laboratorijoje.
3. Jei natūralios matricos neturima, imama tuščioji matrica ir homogenizuojama. Matrica padalijama į penkis mėginius. Kiekvienas mėginys sodrinamas tokia analite, kurią geriausia paruošti mažame kiekyje vandens tirpalo. Mėginys tuoj pat išanalizuojamas. Likę mėginiai laikomi bent jau -20°C , o jei reikia – žemesnėje temperatūroje ir analizuojami po trumpo, vidutinės trukmės ir ilgo saugojimo, atsižvelgiant į taikomas analizės metodus.
4. Užregistruojama ilgiausioji laikymo trukmė ir optimalios saugojimo sąlygos.

Penkių kartotinių mėginių tirpalų, kurie buvo saugomi, vidutinė vertė nuo penkių naujai paruoštų kartotinių mėginių tirpalų vidutinės vertės neturi skirtis daugiau nei metodo atkuriamumu laboratorijoje. Apskaičiuojant procentinį skirtumą turi būti remiamasi penkių naujai paruoštų tirpalų vidutine verte.

2.6. Patvirtinimo sprendimo riba (CCa)

CCa turi būti nustatoma patvirtinamiesiems metodams. CCa turi būti nustatoma laikantis identifikacijos arba identifikacijos bei kiekio nustatymo reikalavimų taip, kaip nurodyta 1 skyriuje, skirsnyje „Analizės metodų veiksmingumo kriterijai ir kiti reikalavimai“.

Tikrinant mėginių atitiktį, CCa vertėje (patvirtinimo sprendimo riboje) jau atsižvelgta į bendrą standartinę matavimo neapibrėžtį.

1. Neleidžiamų naudoti arba uždraustų farmakologiškai aktyvių medžiagų CCa turi būti apskaičiuojama taip:

- a) 1 metodas: kalibravimo kreivės procedūra pagal standartą ISO 11843-1:1997 ⁽¹⁴⁾ (čia vadinama grynojo būsenos kintamojo kritine verte). Šiuo atveju turi būti naudojama tuščioji medžiaga, kuri tolygiais žingsniais sodrinama iki ir virš KAT arba ŽKL. Mėginiai išanalizuojami. Po identifikavimo, jeigu įmanoma, nubraižoma signalo arba perskaičiuotos koncentracijos funkcijos pridėtos koncentracijos atžvilgiu kreivė. Sprendimo riba yra koncentracija ties sankirta su y ašimi plius 2,33 karto padaugintas atkuriamumo laboratorijoje standartinis nuokrypis ties sankirta. Tai galioja tik kiekybinei analizei. Taikant šį metodą gautos sprendimo ribos turi būti patikrinamos analizuojant tuščiąją matricą, sodrintą ties apskaičiuota sprendimo riba.
- b) 2 metodas: analizuojant ne mažiau kaip po 20 pavyzdinių tuščiųjų medžiagų vienoje matricoje, kad būtų galima apskaičiuoti signalo ir triukšmo santykį tuo laiko tarpu, kuriuo tikimasi analitės. Sprendimo riba gali būti triguba signalo ir triukšmo santykio vertė. Tai galioja kiekybinei ir kokybinei analizei. Taikant šį metodą gautos sprendimo ribos turi būti patikrinamos analizuojant tuščiąją matricą, sodrintą ties apskaičiuota sprendimo riba.
- c) 3 metodas: $CCa = \check{ZKL} + k$ (vienpusis, 99 %) $\times$ (sudėtinė) standartinė matavimo neapibrėžtis ties ŽKL.

Neleidžiamų naudoti arba draudžiamų farmakologiškai aktyvių medžiagų atveju, atsižvelgiant į validavimo eksperimentą (ir atitinkamą jo laisvės laipsnį), galima pagrįstai taikyti t skirstinį arba, jeigu remiamasi Gauso skirstiniu (vienpusiu, $n=\infty$), turi būti taikomas k faktorius, lygus 2,33.

Atkuriamumas laboratorijoje ir teisingumas yra tinkami (sudėtinė) standartinei matavimo neapibrėžčiai nustatyti, jeigu ji nustatoma atsižvelgiant į visus svarbius įtaką darančius veiksnius.

2 metodas CCa apskaičiuoti gali būti taikomas tik iki 2026 m. sausio 1 d., jeigu metodai buvo validuoti iki šio reglamento įsigaliojimo dienos. Taikant metodus, validuotus po šio reglamento įsigaliojimo dienos, naudojami tik 1 arba 3 metodai.

⁽¹⁴⁾ ISO 11843-1:1997 „Aptikimo geba. 1 dalis. Sąvokos ir apibrėžtys“.

2. Leidžiamų naudoti CCα turi būti apskaičiuojama taip:

- a) Leidžiamų naudoti medžiagų matricose arba rūšyse, kurių DLLK arba DLK nebuvo nustatyta:
 - i) 1 metodas: kalibravimo kreivės procedūra pagal standartą ISO 11843–1:1997 (čia vadinama grynojo būsenos kintamojo kritine verte). Šiuo atveju turi būti naudojama tuščioji medžiaga, kuri tolygiais žingsniais sodrinama iki ir virš DLLK arba DLK. Mėginiai išanalizuojami. Po identifikavimo, jeigu įmanoma, nubraižoma signalo arba perskaičiuotos koncentracijos funkcijos pridėtos koncentracijos atžvilgiu kreivė. Sprendimo riba yra koncentracija ties DLLK arba DLK plius 1,64 karto padidintas atkuriamumo laboratorijoje ties leistinu kiekiu standartinis nuokrypis ($\alpha = 5\%$);
 - ii) 2 metodas: $CC\alpha = DLLK \text{ (arba DLK)} + k \text{ (vienpusis, } 95\%) \times \text{(sudėtinė) standartinė matavimo neapibrėžtis ties DLLK arba DLK.}$

Leidžiamų naudoti medžiagų atveju, atsižvelgiant į validavimo eksperimentą (ir atitinkamą jo laisvės laipsnį), galima pagrįstai taikyti t skirstinį arba, jeigu remiamasi Gauso skirstiniu (vienpusiu, $n=\infty$), turi būti taikomas k faktorius, lygus 1,64.

Atkuriamumas laboratorijoje ir teisingumas yra tinkami (sudėtinei) standartinei matavimo neapibrėžčiai nustatyti, jeigu ji nustatoma atsižvelgiant į visus svarbius įtaką darančius veiksnius.

Farmakologiškai aktyvių medžiagų, kurioms nustatyta įvairių medžiagų bendra DLLK, atveju medžiagos, kurios koncentracija mėginyje yra didžiausia, CCα turi būti naudojama kaip CCα, siekiant įvertinti medžiagų sumą tiriamame mėginyje.

- b) Leidžiamų naudoti medžiagų matricų arba rūšių derinių, kurių DLLK nebuvo nustatyta, atveju liekanų neturi būti, išskyrus atvejus, kai buvo atliktas apdorojimas leidžiamais būdais pagal Direktyvos 2001/82/EB 11 straipsnį. Leidžiamų naudoti medžiagų, kurių DLLK nenustatyta, apskaičiuojant CCα turi būti naudojama kaskadinė DLLK, nustatyta Komisijos įgyvendinimo reglamentu (ES) 2018/470 ⁽¹⁵⁾. Turi būti taikomas pirmesnėje pastraipoje nurodytas 1 arba 2 metodas, tačiau DLLK reiškia 0,5 karto padidintą kaskadinę DLLK, kai siekiama 0,1 karto padidintos kaskadinės DLLK, kai tai pagrįstai įmanoma.

2.7. **Atrankinės patikros aptikimo geba (CCβ)**

CCβ turi būti nustatoma atrankiniams metodams. CCβ turi būti nustatoma taip, kaip apibrėžta šio priedo 1 skyriuje, skirsnyje „Analizės metodų veiksmingumo kriterijai ir kiti reikalavimai“, ir pagal 5 lentelėje nustatytus reikalavimus. Tačiau visų identifikavimo reikalavimų (plg. 1.2.3, 1.2.4, 1.2.5 skirsnius) atrankiniams metodams taikyti nereikia.

1. Neleidžiamų naudoti arba draudžiamų farmakologiškai aktyvių medžiagų atveju turi būti užtikrinama ne didesnė kaip 5 % antrosios rūšies klaida. CCβ apskaičiuojama taip:

- a) 1 metodas: kalibravimo kreivės procedūra pagal standartą ISO 11843–1:1997 (čia vadinama grynojo būsenos kintamojo mažiausia aptinkama verte). Šiuo atveju turi būti naudojama tuščioji medžiaga, kuri tolygiais žingsniais sodrinama iki ir žemiau KAT arba, jeigu KAT nebuvo nustatytas, apytiksliai iki STC. Mėginiai išanalizuojami. Nubraižoma signalo funkcijos pridėtos koncentracijos atžvilgiu kreivė. Aptikimo geba yra koncentracija ties STC plius 1,64 karto padidintas išmatuoto kiekio vidurkio atkuriamumo laboratorijoje standartinis nuokrypis ties STC. Ekstrapoliacija, kuri yra gerokai mažesnė už mažiausią pridėtos analitės kiekį (< 50 % mažiausio pridėtos analitės kiekio), patvirtinama eksperimentiniais duomenimis validavimo etape.
- b) 2 metodas: sodrintos tuščiosios medžiagos tyrimas esant STC ir didesnei koncentracijai. Siekiant užtikrinti patikimą šio nustatymo pagrindą, turi būti analizuojama 20 kiekvieno koncentracijos lygio sodrintų tuščiųjų mėginių. Metodo aptikimo geba yra koncentracijos lygis, kuriam esant lieka tik $\leq 5\%$ neteisingų sprendimų dėl neigiamo rezultato.
- c) 3 metodas: $CC\beta = STC + k \text{ (vienpusis, } 95\%) \times \text{(sudėtinė) standartinė matavimo neapibrėžtis ties arba virš STC.}$

⁽¹⁵⁾ 2018 m. kovo 21 d. Komisijos įgyvendinimo reglamentas (ES) 2018/470 dėl išsamių kontrolės tikslais taikomos didžiausios leidžiamosios liekanų koncentracijos maisto produktuose, gautuose iš gyvūnų, gydytų ES pagal Direktyvos 2001/82/EB 11 straipsnį, taisyklių (OL L 79, 2018 3 22, p. 16).

Neleidžiamų naudoti arba draudžiamų farmakologiškai aktyvių medžiagų atveju, atsižvelgiant į validavimo eksperimentą (ir atitinkamą jo laisvės laipsnį), galima pagrįstai taikyti t skirstinį arba, jeigu remiamasi Gauso skirstiniu (vienpusiu, $n=\infty$), turi būti taikomas k faktorius, lygus 1,64.

Atkuriamumas laboratorijoje ir teisingumas yra tinkami (sudėtinei) standartinei matavimo neapibrėžčiai nustatyti, jeigu ji nustatoma atsižvelgiant į visus svarbius įtaką darančius veiksnius.

2. Leidžiamų naudoti medžiagų atveju turi būti užtikrinama ne didesnė kaip 5 % β paklaida. CC β apskaičiuojama taip:

- a) 1 metodas: kalibravimo kreivės procedūra pagal standartą ISO 11843-1:1997 (čia vadinama grynojo būsenos kintamojo mažiausia aptinkama verte). Šiuo atveju turi būti naudojama tuščioji medžiaga, kuri tolygiais žingsniais, pradedant nuo STC, sodrinama iki ir žemiau leistino kiekio. Mėginiai išanalizuojami ir identifikuojama (-os) analitė (-ės). Apskaičiuojamas išmatuoto kiekio vidurkio standartinis nuokrypis ties STC.

Aptikimo geba yra koncentracija ties STC plius 1,64 karto padidintas išmatuoto kiekio vidurkio atkuriamumo laboratorijoje standartinis nuokrypis ties STC.

- b) 2 metodas: sodrintos tuščiosios medžiagos tyrimas, kai koncentracija yra mažesnė leistiną kiekį. Siekiant užtikrinti patikimą šio nustatymo pagrindą, turi būti analizuojama 20 kiekvieno koncentracijos lygio sodrintų tuščiųjų mėginių. Metodo aptikimo geba yra koncentracijos lygis, kuriame lieka tik ≤ 5 % neteisingų sprendimų dėl neigiamo rezultato.

- c) 3 metodas: $CC\beta = STC + k$ (vienpusis, 95 %) $\times$ (sudėtinė) standartinė matavimo neapibrėžtis ties arba virš STC.

Leidžiamų naudoti medžiagų atveju, atsižvelgiant į validavimo eksperimentą (ir atitinkamą jo laisvės laipsnį), galima pagrįstai taikyti t skirstinį arba, jeigu remiamasi Gauso skirstiniu (vienpusiu, $n=\infty$), turi būti taikomas k faktorius, lygus 1,64 (tai, kam naudojama kaskadinė arba įprasta DLLK).

Atkuriamumas laboratorijoje ir teisingumas yra tinkami (sudėtinei) standartinei matavimo neapibrėžčiai nustatyti, jeigu ji nustatoma atsižvelgiant į visus svarbius įtaką darančius veiksnius.

Farmakologiškai aktyvių medžiagų, kurioms nustatyta įvairių medžiagų bendra DLLK, atveju medžiagos, kurios koncentracija mėginyje yra didžiausia, CC β turi būti naudojama kaip CC β , siekiant įvertinti medžiagų sumą tiriamame mėginyje.

2.8. Kalibravimo kreivės

Kai kiekiui nustatyti naudojamos kalibravimo kreivės:

- 1) kreivei sudaryti naudojami ne mažiau kaip penki, pageidautina, vienodi lygiai (įskaitant nulinį lygį);
- 2) nurodoma kreivės darbinė sritis;
- 3) nurodoma kreivės matematinė formulė ir duomenų atitiktis su kreive laipsnis (determinacijos koeficientas R^2);
- 4) nurodoma kreivės parametrų priimtino sritis.

Naudojant kalibracines kreives, pagrįstas etaloniniu tirpalu, matricą atitinkančiu etalonu arba matrica sodrintais etalonais, nurodomi kalibravimo kreivės parametrai, kurie gali skirtis priklausomai nuo serijos, priimtini intervalai.

2.9. Absoliučioji išgava

Absoliučioji metodo išgava nustatoma, kai nenaudojamas vidinis etalonas arba matrica sodrintas kalibravimas.

Jeigu įvykdomi 1 lentelėje nustatyti teisingumo reikalavimai, gali būti taikomas fiksuotas pataisos koeficientas. Priešingu atveju turi būti naudojamas tai konkrečiai partijai nustatytas išgavos koeficientas. Kaip alternatyva, vietoje išgavos pataisos koeficiento naudojamas etalono pridėjimo metodas ⁽¹⁶⁾ arba vidinis etalonas.

Absoliučioji išgava turi būti apskaičiuojama bent šešioms pavyzdinėms matricos partijoms.

Prieš ekstrahavimą analite turi būti sodrinamas tuščiosios matricos mėginys, o antrasis tuščiosios matricos mėginys turi būti sodrinamas po mėginio paruošimo atitinkamu koncentracijos lygiu ir turi būti nustatoma analitės koncentracija.

Išgava apskaičiuojama taip:

$$\text{Išgav. (analitės)} = (\text{matrica sodrinto etalono plotas}) / (\text{matricą atitinkančio etalono plotas}) \times 100$$

2.10. Santykinis matricos poveikis

Santykinis matricos poveikis turi būti nustatomas visais atvejais. Tai galima padaryti atliekant validavimo procedūrą arba atskirus eksperimentus. Santykinis matricos poveikis apskaičiuojamas bent 20 skirtingų tuščiųjų matricos ir (arba) rūšių partijų, atsižvelgiant į metodo taikymo sritį, pvz., skirtingas rūšis, kurios turi būti įtrauktos.

Tuščioji matrica, po ekstrahavimo analite ties KAT, DLLK arba DLK, turėtų būti sodrinta ir analizuojama kartu su grynu analitės tirpalu.

Santykinis matricos poveikis arba matricos faktorius (MF) apskaičiuojamas taip:

$$\text{MF (etalonas)} = \frac{\text{etalono MAE smailės plotas}}{\text{etaloninio tirpalo smailės plotas}}$$

$$\text{MF (IS)} = \frac{\text{MAE IS smailės plotas}}{\text{IS tirpalo smailės plotas}}$$

$$\text{MF (normalizuotas VE etalonas)} = \frac{\text{MF (etalonas)}}{\text{MF (IS)}}$$

VE: vidinis etalonas

MAE: matricą atitinkantis etalonas

MF (normalizuoto VE etalono) variacijos koeficientas turi būti ne didesnis kaip 20 %.

3 SKYRIUS

KOKYBĖS KONTROLĖ ATLIEKANT ĮPRASTINĘ ANALIZĘ. NUOLATINIS METODO VEIKSMINGUMO TIKRINIMAS

Laikomasi standarto ISO/IEC 17025:2017 ⁽¹⁷⁾ 7.7 skyriuje nustatytų analizės rezultatų kokybės užtikrinimo reikalavimų.

Atliekant įprastinę analizę, siekiant įrodyti metodo veiksmingumą, pageidautina atlikti sertifikuotų pamatinių medžiagų (SPM) analizę. Kadangi SPM, kuriose yra atitinkamų reikiamo koncentracijos lygio analizių, retai būna prieinamos, kaip alternatyva gali būti naudojamos pamatinės medžiagos, kurias teikia ir apibūdina ES etaloninės laboratorijos arba laboratorijos, turinčios ISO/IEC 17043:2010 ⁽¹⁸⁾ akreditaciją. Kaip kita alternatyva gali būti naudojamos savos reguliariai kontroliuojamos pamatinės medžiagos.

Nuolatinis metodo veiksmingumo tikrinimas atliekant įprastinę analizę turėtų būti atliekamas atrankinės patikros etapu ir patvirtinamuoju etapu.

⁽¹⁶⁾ Etaloninės analitės pridėjimas, pavyzdžiui, du–penkis kartus daugiau, nei numatomas analitės kiekis mėginyje. Ši procedūra skirta analitės kiekiui mėginyje nustatyti atsižvelgiant į analizės procedūros aptinkamosios dalies rodiklį.

⁽¹⁷⁾ ISO/IEC 17025: 2017 „Bendrieji bandymų ir kalibravimo laboratorijų kompetencijos reikalavimai“ (7.7 skyrius).

⁽¹⁸⁾ ISO/IEC 17043:2010 „Atitikties įvertinimas. Bendrieji kvalifikacijos tikrinimo reikalavimai“.

1. Atrankinės patikros etapu:

tuo pačiu metu analizuojamas kiekvienos atliktos analizės serijos (partijos) toliau pateiktų kokybės kontrolės mėginių rinkinys:

- a) kontrolinis mėginys priemonės tinkamumui sistemai nustatyti, geriausia – būdingas konkrečiam metodui;
- b) leidžiamų naudoti farmakologiškai aktyvių medžiagų, taip pat draudžiamų arba neleidžiamų naudoti medžiagų atrankinės patikros kokybės kontrolės mėginiai, sodrinti iki arti STC, o geriausia – ties CC β esančios koncentracijos;
- c) neigiamas kontrolinis mėginys (tuštieji mėginiai) ir, jeigu reikia, reagento tuštieji mėginiai.

2. Patvirtinamuoju etapu:

tuo pačiu metu analizuojamas kiekvienos atliktos analizės serijos (partijos) toliau pateiktų kokybės kontrolės mėginių rinkinys:

- a) kontrolinis mėginys priemonės tinkamumui sistemai nustatyti, geriausia – būdingas konkrečiam metodui;
- b) kokybės kontrolės mėginiai, leidžiamų naudoti farmakologiškai aktyvių medžiagų atveju sodrinti iki DLLK arba DLK artimos koncentracijos arba, jeigu naudojamos draudžiamos arba neleidžiamos naudoti medžiagos (teigiami kontroliniai mėginiai) – iki KAT ar ŽKL artimos koncentracijos;
- c) neigiamas kontrolinis mėginys (tuštieji mėginiai) ir, jeigu reikia, reagento tuštieji mėginiai.

Rekomenduojama tokia kokybės kontrolės mėginių tvarka: kontrolinis mėginys priemonės tinkamumui sistemai nustatyti, neigiamas kontrolinis mėginys, patvirtintinas (-i) mėginys (-iai), vėl neigiamas kontrolinis mėginys ir sodrintas kokybės kontrolės mėginys (teigiami kontroliniai mėginiai).

Kiekybinių metodų, naudojant kiekvieną oficialių mėginių partiją, atveju kalibravimo kreivė turi būti analizuojama ir matuojama prieš analizuojant pirmiau išvardytus mėginius arba po to.

Kai praktiškai tikslinga ir įmanoma, visų tikslinių analizių teigiamuose kontroliniuose mėginiuose teisingumas (remiantis sodrintais mėginiais) turi būti įvertinamas naudojant kokybės kontrolės diagramas pagal standarto ISO/IEC 17025:2017 7.7 skyrių. Jeigu tam reikia neproporcingai daug teisingumo nustatymų, analizių skaičius gali būti sumažintas iki pavyzdinių analizių skaičiaus.

4 SKYRIUS

ANKSČIAU VALIDUOTO METODO PATVIRTINTOS TAIKYMO SRITIES IŠPLĖTIMAS

Kartais būtina išplėsti anksčiau visapusiškai validuoto metodo taikymo sritį. Tokiais atvejais taikymo sritis turėtų būti išplėsta veiksmingu ir analitiškai patikimu būdu. Tai galima pasiekti validavimo procedūros metu naudojant mažesnių mėginių skaičių (pvz., pusę mėginių skaičiaus), palyginti su išsamiu validavimu.

Nepaisant to, pakeitimų, kurie validuojami naudojant vieną supaprastintą validavimo schemą, tipas ir skaičius visada grindžiami praktinėmis žiniomis ir ankstesne patirtimi, pvz., keičiant aptikimo metodą, bet kuriuo atveju reikėtų išsamaus validavimo.

Apskritai, siekiant užtikrinti nuolatinį metodo pagrįstumą, jo veiksmingumas nuolat stebimas ir palyginamas su iš pradžių gautais validavimo parametrais. Geriausia, jei ši nuolatinė metodo veiksmingumo kontrolė sukurta taip, kad trūkstamus duomenis, reikalingus išsamiam validavimui, laikui bėgant būtų galima surinkti (pvz., pasinaudojus keliais KK mėginių duomenų taškais kiekvienoje analitinėje serijoje).

4.1. Metodo taikymo srities, susijusios su koncentracijų intervalu, išplėtimas

Pasikeitus DLLK, DLK ir KAT, gali prireikti pakoreguoti koncentracijos intervalą, kuriam metodas yra validuotas. Tokiu atveju supaprastintos validavimo schemos taikymas yra priimtinas.

Pakoreguoto intervalo kalibravimo kreivės turėtų būti parengtos pagal patvirtintą metodiką. Turėtų būti analizuojamos skirtingos partijos, sodrintos iki skirtingo koncentracijos lygio (plg. 2.2.1, 2.2.2 skirsnius). Teisingumas, pakartojamumas ir atkuriamumas laboratorijoje (tarpinis glaudumas) turėtų atitikti priimtą intervalą, palyginti su iš pradžių validuoto metodo teisingumu, pakartojamumu ir atkuriamumu laboratorijoje / tarpiniu glaudumu. Kai reikia, turėtų būti perskaičiuotos CC β (atrankiniai metodai) ir CC α (patvirtinimo metodai).

4.2. **Metodo taikymo srities, susijusios su papildomomis medžiagomis, išplėtimas**

Paprastai metodą papildomiems junginiams galima taikyti tik naudojant analites, kurių struktūra ir požymiai yra panašūs į tų analizių, kurioms jau taikomas tas analizės metodas. Tokiu atveju supaprastintos validavimo schemos taikymas yra priimtinas. Taip pat negalima nukrypti nuo metodo aprašymo.

Papildomų medžiagų kalibravimo kreivės turėtų būti parengtos pagal patvirtintą metodiką. Turėtų būti analizuojamos skirtingos matricos medžiagų partijos, sodrintos iki skirtingo koncentracijos lygio (plg. 2.2.1, 2.2.2 skirsnius). Teisingumas, pakartojamumas ir atkuriamumas laboratorijoje (tarpinis glaudumas) turėtų būti panašūs į kitų analizių, kurioms taikomas iš pradžių validuotas metodas, teisingumą, pakartojamumą ir atkuriamumą laboratorijoje (tarpinį glaudumą) ir atitikti 1.2.2 skirsnyje nustatytus reikalavimus. Turi būti apskaičiuotos naujų analizių CCβ (atrankiniai metodai) ir CCα (patvirtinimo metodai).

4.3. **Metodo taikymo srities, susijusios su matricomis ir (arba) rūšimis, išplėtimas**

Sprendimas taikyti jau validuotą analizės metodą naudojant naujas matricas ir rūšis visada turi būti priimamas kiekvienu konkrečiu atveju, remiantis žiniomis ir patirtimi, įgyta taikant šį metodą, ir išankstiniais bandymais, kuriais vertinami galimi matricos poveikiai ir trukdžiai. Paprastai tai bus įmanoma tik matricoms, pasižyminčioms panašiomis savybėmis, ir nekritinėms analitėms (stabilumas, aptinkamumas).

Kalibravimo kreivės (etalono arba matricos) turėtų būti parengtos pagal patvirtintą metodiką. Turėtų būti analizuojamos skirtingos matricos medžiagos partijos, sodrintos iki skirtingo koncentracijos lygio (plg. 2.2.1, 2.2.2 skirsnius). Teisingumas, pakartojamumas ir atkuriamumas laboratorijoje (tarpinis glaudumas) turėtų atitikti iš pradžių patvirtinto metodo leistinus intervalus ir atitikti 1.2.2 skirsnyje nustatytus reikalavimus. Priklausomai nuo validavimo metodo, gali prireikti perskaičiuoti CCβ (atrankiniai metodai) arba CCα (patvirtinimo metodai).

Jei rezultatai neatitinka priimtino intervalo, palyginti su pradinės matricos vertėmis, reikės atlikti papildomą išsamų validavimą, kad būtų galima nustatyti matricos ir (arba) rūšies specifinius veiksmingumo parametrus.

Tais atvejais, kai konkrečios medžiagos DLLK tam tikrose matricose skiriasi, greičiausiai bus sunku pritaikyti metodo taikymo sritį prie papildomos matricos ir (arba) rūšies bei koncentracijos, nes šiuo atveju reikia apsvarstyti du pakeitimus. Tokiais atvejais rekomenduojamas išsamus validavimas.

II PRIEDAS

MĖGINIŲ ĖMIMO PROCEDŪROS IR OFICIALUS MĖGINIŲ APDOROJIMAS

1. Mėginių kiekis

Mažiausias mėginių kiekis nustatomas nacionalinėje liekanų kontrolės programoje. Mažiausias mėginių kiekis turi būti pakankamas, kad patvirtintosios laboratorijos galėtų atlikti analizės procedūras, būtinas atrankinės patikros ir patvirtinamosioms analizėms užbaigti. Konkrečiai naminių paukščių, akvakultūros, triušių, ūkiuose auginamų medžiojamųjų gyvūnų, roplių ir vabzdžių atveju mėginį sudaro vienas ar daugiau gyvūnų, atsižvelgiant į analizės metodų reikalavimus. Atsižvelgiant į naudojamus analizės metodus, kiaušinių atveju mėginio dydis yra ne mažiau kaip 12 (arba daugiau) kiaušinių. Jeigu viename mėginyje, taikant skirtingus analizės metodus, reikia išanalizuoti kelias medžiagų kategorijas, mėginio dydis atitinkamai padidinamas.

2. Mėginio padalinimas į tiriamąsias dalis

Išskyrus atvejus, kai tai neįmanoma techniškai arba to nereikalauja nacionalinės teisės aktai, visi mėginiai turi būti padalinami ne mažiau kaip į dvi tapačias tiriamąsias dalis, kurios kiekvienos pakaktų išsamiai analizės procedūrai atlikti. Padalinti mėginius galima jų ėmimo vietoje arba laboratorijoje.

3. Atsekamumas

Kiekvienas mėginys turi būti imamas taip, kad visada būtų galima susekti jo kilmės ūkį ir gyvūnų partiją arba, kai reikia, atskirą gyvūną. Visų pirma, pieno mėginiai, atsižvelgiant į valstybės narės pasirinkimą, gali būti imami bet kurioje iš šių vietų:

- 1) ūkyje iš surinkimo talpyklos;
- 2) pieninėse prieš išpilant pieną.

4. Mėginių talpyklos

Mėginiai surenkami į tinkamą tarą, kad išliktų vientisi ir juos būtų galima susekti. Visų pirma, tara turi būti tokia, kad būtų užkirstas kelias mėginių sukeitimui, kryžminiam užterštumui ir sugedimui. Tara oficialiai užplombuojama.

5. Mėginių ėmimo ataskaita

Tokia ataskaita surašoma po kiekvienos mėginių ėmimo procedūros.

Mėginių ėmimo ataskaitoje inspektorius turi pateikti bent šią informaciją:

- 1) kompetentingos institucijos adresą;
- 2) inspektoriaus vardą, pavardę arba identifikavimo kodą;
- 3) mėginio oficialaus kodo numerį;
- 4) mėginio ėmimo datą;
- 5) gyvūnų arba gyvūninės kilmės produktų savininko ar atsakingo asmens vardą, pavardę ir adresą;
- 6) gyvūno kilmės ūkio pavadinimą ir adresą (kai mėginiai imami ūkiuose);
- 7) skerdyklos registracijos numerį;
- 8) gyvūno arba produkto identifikavimo duomenis;
- 9) gyvūnų rūšis;
- 10) mėginių matricą;
- 11) kai reikia, informaciją apie gydymą vaistais pastarąsias keturias savaites prieš imant mėginius (kai mėginiai imami ūkiuose);
- 12) tiriamas medžiagas arba jų grupes;
- 13) konkrečias pastabas.

Atsižvelgiant į mėginių ėmimo procedūrą, turi būti pateiktos popierinės arba elektroninės ataskaitos kopijos. Mėginių ėmimo ataskaita ir jos kopijos turi būti pildomos taip, kad būtų užtikrintas jų autentiškumas ir teisinis galiojimas, todėl gali būti reikalaujama, kad šiuos dokumentus pasirašytų inspektorius. Jeigu mėginiai imami ūkyje, ūkininkas arba jo pavaduotojas gali būti kviečiami pasirašyti mėginių ėmimo ataskaitos originalą.

Mėginių ėmimo ataskaitos originalas pasilieka kompetentingoje institucijoje, kuri privalo užtikrinti, kad jo negalės gauti pašaliniai asmenys.

Jei reikia, ūkininkas arba įmonės savininkas gali būti informuojami apie vykdomą mėginių ėmimą.

6. Mėginių ėmimo ataskaita, skirta laboratorijai

Mėginių ėmimo ataskaita, skirta kompetentingų institucijų įsteigtai laboratorijai, turi atitikti standarto ISO/IEC 17025:2017 ⁽¹⁾ 7 skyriaus reikalavimus ir joje pateikiama bent ši informacija:

- 1) kompetentingos institucijos arba paskirtosios įstaigos adresas;
- 2) inspektoriaus vardas, pavardė arba identifikavimo kodas;
- 3) mėginio oficialaus kodo numeris;
- 4) mėginio ėmimo data;
- 5) gyvūnų rūšis;
- 6) mėginių matrica;
- 7) tiriamos medžiagos arba jų grupės;
- 8) konkrečios pastabos.

Laboratorijai skirta mėginių ėmimo ataskaita pateikiama kartu su mėginiu, kai jis siunčiamas į laboratoriją.

7. Vežimas ir saugojimas

Liekanų kontrolės programose numatomos tinkamos saugojimo ir vežimo sąlygos, kad kiekvienos tiriamosios medžiagos ir matricos junginys užtikrintų tiriamosios medžiagos stabilumą ir mėginių vientisumą. Vežimo laikas turi būti kuo trumpesnis, o vežimo temperatūra turi būti tokia, kad būtų užtikrintas analitės stabilumas.

Ypatingą dėmesį reikia atkreipti į vežimo dėžes, temperatūrą ir pristatymo į atsakingą laboratoriją laiką.

Jeigu nesilaikoma kokių nors kontrolės programos reikalavimų, laboratorija nedelsdama apie tai praneša kompetentingai institucijai.

⁽¹⁾ ISO/IEC 17025: 2017 „Bendrieji bandymų ir kalibravimo laboratorijų kompetencijos reikalavimai“ (7.7 skyrius).

KOMISIJOS ĮGYVENDINIMO REGLAMENTAS (ES) 2021/809

2021 m. gegužės 20 d.

kuriuo, remiantis Europos Parlamento ir Tarybos reglamentu (EB) Nr. 1107/2009 dėl augalų apsaugos produktų pateikimo į rinką, fermentuotas *Symphytum officinale* L. (taukių) lapų ekstraktas nepatvirtinamas kaip pagrindinė medžiaga

(Tekstas svarbus EEE)

EUROPOS KOMISIJA,

atsižvelgdama į Sutartį dėl Europos Sąjungos veikimo,

atsižvelgdama į 2009 m. spalio 21 d. Europos Parlamento ir Tarybos reglamentą (EB) Nr. 1107/2009 dėl augalų apsaugos produktų pateikimo į rinką ir panaikinanti Tarybos direktyvas 79/117/EEB ir 91/414/EEB ⁽¹⁾, ypač į jo 13 straipsnio 2 dalį kartu su 23 straipsnio 5 dalimi,

kadangi:

- (1) 2015 m. sausio 22 d. Komisija gavo bendrovės „Greenprotech“ paraišką patvirtinti taukių antpilą kaip pagrindinę medžiagą, skirtą naudoti kaip vabzdžių repelentą ir augalų induktorių vaismedžiams, žolei ir daržovėms. Kartu su paraiška pateikta informacija, kurios reikalaujama pagal Reglamento (EB) Nr. 1107/2009 23 straipsnio 3 dalies antrą pastraipą;
- (2) Komisija paprašė Europos maisto saugos tarnybos (toliau – Tarnyba) suteikti mokslinę pagalbą. 2019 m. lapkričio 28 d. Tarnyba pateikė Komisijai techninę ataskaitą dėl taukių antpilo ⁽²⁾. Remiantis ta technine ataskaita ir pareiškėjo pateiktais dokumentais, tikslinga apibrėžti, kad paraiška apima veikliąją medžiagą fermentuotą *Symphytum officinale* L. (taukių) lapų ekstraktą;
- (3) pareiškėjo pateiktos informacijos apie fermentuotą *Symphytum officinale* L. (taukių) lapų ekstraktą nepakako įrodyti, kad jis atitinka maisto produkto, kaip apibrėžta Europos Parlamento ir Tarybos reglamento (EB) Nr. 178/2002 ⁽³⁾ 2 straipsnyje, kriterijus;
- (4) Tarnyba padarė išvadą, kad fermentuoto *Symphytum officinale* L. (taukių) lapų ekstrakto specifikacija nėra tinkamai apibrėžta. Tarnyba taip pat nurodė, kad yra žinoma, jog taukių sudėtyje yra genotoksiškų ir kancerogeniškų komponentų, o informacijos apie genotoksiškų ir kancerogeniškų junginių koncentraciją fermentuotame *Symphytum officinale* L. (taukių) lapų ekstrakto nebuvo. Todėl nebuvo galima padaryti išvados, kad fermentuotas *Symphytum officinale* L. (taukių) lapų ekstraktas neturi būti laikomas susirūpinimą keliančia medžiaga, kaip nustatyta Reglamento (EB) Nr. 1107/2009 23 straipsnio 1 dalies a punkte;
- (5) be to, remdamasi turima informacija apie fermentuotą *Symphytum officinale* L. (taukių) lapų ekstraktą Tarnyba negalėjo užbaigti ne per maistą daromo poveikio rizikos vertinimo ir rizikos vartotojams vertinimo. Taip pat nebuvo pakankamai informacijos apie poveikį aplinkai ir riziką netiksliniams organizmams;
- (6) atitinkamas vertinimas pagal kitus Sąjungos teisės aktus, kaip nurodyta Reglamento (EB) Nr. 1107/2009 23 straipsnio 2 dalyje, nebuvo atliktas;

⁽¹⁾ OL L 309, 2009 11 24, p. 1.

⁽²⁾ EFSA (Europos maisto saugos tarnyba), 2019 m. *Technical report on the outcome of the consultation with Member States and EFSA on the basic substance application for approval of Comfrey steeping to be used in plant protection as an insect repellent and plant elicitor in fruit trees, grass and vegetables*. EFSA papildomas leidinys 2019:EN-1753, p. 64. doi:10.2903/sp.efsa.2019.EN-1753.

⁽³⁾ 2002 m. sausio 28 d. Europos Parlamento ir Tarybos reglamentas (EB) Nr. 178/2002, nustatantis maistui skirtų teisės aktų bendruosius principus ir reikalavimus, įsteigiantis Europos maisto saugos tarnybą ir nustatantis su maisto saugos klausimais susijusias procedūras (OL L 31, 2002 2 1, p. 1).

- (7) 2020 m. gegužės 19 d. ir 2021 m. sausio 26 d. Komisija atitinkamai pristatė peržiūros ataskaitą ⁽⁴⁾ ir šio reglamento projektą Augalų, gyvūnų, maisto ir pašarų nuolatiniam komitetui, o 2021 m. kovo 24 d. vykusiam komiteto posėdžiui parengė jų galutines redakcijas;
- (8) Komisija paragino pareiškėją pateikti pastabų dėl Tarnybos techninės ataskaitos ir dėl Komisijos parengto peržiūros ataskaitos projekto. Pareiškėjas pateikė savo pastabas ir jos buvo atidžiai išnagrinėtos;
- (9) vis dėlto, nepaisant pareiškėjo argumentų, su medžiaga susijusių problemų išspręsti nepavyko;
- (10) todėl nepavyko įrodyti, kad Reglamento (EB) Nr. 1107/2009 23 straipsnyje nustatytos sąlygos yra tenkinamos. Todėl tikslinga nepatvirtinti fermentuoto *Symphytum officinale* L. (taukių) lapų ekstrakto kaip pagrindinės medžiagos;
- (11) šiuo reglamentu nepanaikinama galimybė pagal Reglamento (EB) Nr. 1107/2009 23 straipsnio 3 dalį pateikti dar vieną paraišką patvirtinti fermentuotą *Symphytum officinale* L. (taukių) lapų ekstraktą kaip pagrindinę medžiagą arba pateikti paraišką dėl veikliosios medžiagos patvirtinimo pagal to reglamento 7 straipsnį;
- (12) šiame reglamente nustatytos priemonės atitinka Augalų, gyvūnų, maisto ir pašarų nuolatinio komiteto nuomonę,

PRIĖMĖ ŠĮ REGLAMENTĄ:

1 straipsnis

Medžiaga fermentuotas *Symphytum officinale* L. (taukių) lapų ekstraktas nepatvirtinama kaip pagrindinė medžiaga.

2 straipsnis

Šis reglamentas įsigalioja dvidešimtą dieną po jo paskelbimo *Europos Sąjungos oficialiajame leidinyje*.

Šis reglamentas privalomas visas ir tiesiogiai taikomas visose valstybėse narėse.

Priimta Briuselyje 2021 m. gegužės 20 d.

Komisijos vardu
Pirmininkė
Ursula VON DER LEYEN

⁽⁴⁾ https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-db_en

KOMISIJOS ĮGYVENDINIMO REGLAMENTAS (ES) 2021/810**2021 m. gegužės 20 d.****kuriuo iš dalies keičiamas Įgyvendinimo reglamento (ES) 2021/2021/808 pereinamojo laikotarpio nuostatos, taikomos tam tikroms Sprendimo 2002/657/EB II priede išvardytoms medžiagoms****(Tekstas svarbus EEE)**

EUROPOS KOMISIJA,

atsižvelgdama į Sutartį dėl Europos Sąjungos veikimo,

atsižvelgdama į 2017 m. kovo 15 d. Europos Parlamento ir Tarybos reglamentą (ES) 2017/625 dėl oficialios kontrolės ir kitos oficialios veiklos, kuri vykdoma siekiant užtikrinti maisto ir pašarų srities teisės aktų bei gyvūnų sveikatos ir gerovės, augalų sveikatos ir augalų apsaugos produktų taisyklių taikymą, kuriuo iš dalies keičiami Europos Parlamento ir Tarybos reglamentai (EB) Nr. 999/2001, (EB) Nr. 396/2005, (EB) Nr. 1069/2009, (EB) Nr. 1107/2009, (ES) Nr. 1151/2012, (ES) Nr. 652/2014, (ES) 2016/429 ir (ES) 2016/2031, Tarybos reglamentai (EB) Nr. 1/2005 ir (EB) Nr. 1099/2009 bei Tarybos direktyvos 98/58/EB, 1999/74/EB, 2007/43/EB, 2008/119/EB ir 2008/120/EB, ir kuriuo panaikinami Europos Parlamento ir Tarybos reglamentai (EB) Nr. 854/2004 ir (EB) Nr. 882/2004, Tarybos direktyvos 89/608/EEB, 89/662/EEB, 90/425/EEB, 91/496/EEB, 96/23/EB, 96/93/EB ir 97/78/EB bei Tarybos sprendimas 92/438/EEB (Oficialios kontrolės reglamentas) ⁽¹⁾, ypač į jo 34 straipsnio 6 dalį,

kadangi:

- (1) Komisijos įgyvendinimo reglamentu (ES) 2021/2021/808 ⁽²⁾ panaikinamas, *inter alia*, Komisijos sprendimas 2002/657/EB ⁽³⁾. To sprendimo 4 straipsnyje kartu su jo II priedu nustatyti farmakologiškai aktyvių medžiagų chloramfenikolio, nitrofurano metabolitų, medroksiprogesterono acetato ir žaliojo malachito mažiausi privalomi aptikti kiekiai tam tikrose matricose;
- (2) Komisijos reglamento (ES) 2019/1871 ⁽⁴⁾ 8 straipsnyje nustatytos pereinamojo laikotarpio nuostatos dėl uždraustų farmakologiškai aktyvių medžiagų kontrolės atskaitos taškų (KAT). Į Sprendimo 2002/657/EB II priedą įtraukti chloramfenikolio, nitrofurano metabolitų ir žaliojo malachito bei žaliojo leukomalachito sumos mažiausi privalomi aptikti kiekiai turėtų būti taikomi kaip KAT iš trečiųjų šalių importuojamiems gyvūniniams maisto produktams ir Sąjungoje iki 2022 m. lapkričio 27 d. pagamintiems gyvūniniams maisto produktams;
- (3) todėl Reglamento (ES) 2019/1871 8 straipsnyje nurodytais tikslais Sprendimo 2002/657/EB II priedas turėtų būti toliau taikomas iki 2022 m. lapkričio 27 d.;
- (4) siekiant išlaikyti tęstinumą, šis reglamentas turėtų būti taikomas nuo tos pačios dienos kaip Įgyvendinimo reglamentas (ES) 2021/2021/808;
- (5) šiame reglamente nustatytos priemonės atitinka Augalų, gyvūnų, maisto ir pašarų nuolatinio komiteto nuomonę,

PRIĖMĖ ŠĮ REGLAMENTĄ:

1 straipsnis

Įgyvendinimo reglamento (ES) 2021/2021/808 7 straipsnis pakeičiamas taip:

„7 straipsnis

Panaikinimas ir pereinamojo laikotarpio priemonės

Sprendimai 2002/657/EB ir 98/179/EB panaikinami nuo šio reglamento įsigaliojimo dienos.

⁽¹⁾ OL L 95, 2017 4 7, p. 1.⁽²⁾ 2021 m. kovo 22 d. Komisijos įgyvendinimo reglamentas (ES) 2021/2021/808 dėl maistiniams gyvūnams skiriamų farmakologiškai aktyvių medžiagų liekanų analizės metodų veiksmingumo bei rezultatų aiškinimo ir dėl mėginių ėmimo metodų, kuriuo panaikinami sprendimai 2002/657/EB ir 98/179/EB (žr. šio Oficialiojo leidinio p. 84).⁽³⁾ 2002 m. rugpjūčio 14 d. Komisijos sprendimas 2002/657/EB dėl Tarybos direktyvos 96/23/EB nuostatų dėl analizės metodų tinkamumo ir rezultatų aiškinimo įgyvendinimo (OL L 221, 2002 8 17, p. 8).⁽⁴⁾ 2019 m. lapkričio 7 d. Komisijos reglamentas (ES) 2019/1871 dėl gyvūniniuose maisto produktuose aptinkamų neleidžiamų farmakologiškai aktyvių medžiagų kontrolės atskaitos taškų, kuriuo panaikinamas Sprendimas 2005/34/EB (OL L 289, 2019 11 8, p. 41).

Tačiau iki 2026 m. birželio 10 d. Sprendimo 2002/657/EB I priedo 2 ir 3 punktuose nustatyti reikalavimai toliau taikomi metodams, kurie buvo validuoti iki šio reglamento įsigaliojimo dienos.

Reglamento (ES) 2019/1871 8 straipsnio antroje pastraipoje nurodytais tikslais Sprendimo 2002/657/EB II priedas toliau taikomas iki 2022 m. lapkričio 27 d.“

2 straipsnis

Šis reglamentas įsigalioja dvidešimtą dieną po jo paskelbimo *Europos Sąjungos oficialiajame leidinyje*.

Šis reglamentas privalomas visas ir tiesiogiai taikomas visose valstybėse narėse.

Priimta Briuselyje 2021 m. gegužės 20 d.

Komisijos vardu

Pirmininkė

Ursula VON DER LEYEN

KOMISIJOS ĮGYVENDINIMO REGLAMENTAS (ES) 2021/811

2021 m. gegužės 20 d.

kuriuo iš dalies keičiamas Įgyvendinimo reglamento (ES) 2021/605, kuriuo nustatomos specialios afrikinio kiaulių maro kontrolės priemonės, I priedas

(Tekstas svarbus EEE)

EUROPOS KOMISIJA,

atsižvelgdama į Sutartį dėl Europos Sąjungos veikimo,

atsižvelgdama į 2016 m. kovo 9 d. Europos Parlamento ir Tarybos reglamentą (ES) 2016/429 dėl užkrečiamųjų gyvūnų ligų, kuriuo iš dalies keičiami ir panaikinami tam tikri gyvūnų sveikatos srities aktai („Gyvūnų sveikatos teisės aktas“) ⁽¹⁾, ypač į jo 71 straipsnio 3 dalį,

kadangi:

- (1) afrikinis kiaulių maras yra infekcinė virusinė liga, kuria serga laikomos ir laukinės kiaušės ir kuri gali turėti didelį poveikį atitinkamų gyvūnų populiacijai ir ūkininkavimo pelningumui, dėl to gali būti sutrikdomas tų gyvūnų ir jų produktų siuntų vežimas Sąjungoje ir eksportas į trečiąsias šalis;
- (2) Komisijos įgyvendinimo reglamentą (ES) 2021/605 ⁽²⁾ buvo priimtas remiantis Reglamentu (ES) 2016/429 ir jame nustatytos specialios su afrikinio kiaulių maru susijusios ligų kontrolės priemonės, kurias į to reglamento I priedą įtrauktos valstybės narės ribotą laikotarpį turi taikyti tame priede išvardytose apribojimų taikymo zonose. Teritorijos, kurios į Įgyvendinimo reglamento (ES) 2021/605 I priedą įtrauktos kaip I, II ir III apribojimų taikymo zonos, yra grindžiamos epizootine afrikinio kiaulių maro padėtimi Sąjungoje. Įgyvendinimo reglamento (ES) 2021/605 I priedas buvo iš dalies pakeistas Komisijos įgyvendinimo reglamentu (ES) 2021/687 ⁽³⁾, siekiant užtikrinti specialių su afrikinio kiaulių maru susijusių ligų kontrolės priemonių tęstinumą ir nuoseklumą Sąjungoje pasibaigus Komisijos įgyvendinimo sprendimo 2014/709/ES ⁽⁴⁾ galiojimui ir 2021 m. balandžio 21 d. pradėjus taikyti Įgyvendinimo reglamentą (ES) 2021/605;
- (3) Įgyvendinimo reglamento (ES) 2021/605 I priede nurodytų I, II ir III apribojimų taikymo zonų bet kokie pakeitimai turėtų būti grindžiami su afrikinio kiaulių maru susijusia epizootine padėtimi šios ligos paveiktose teritorijose ir bendra epizootine afrikinio kiaulių maro padėtimi atitinkamoje valstybėje narėje, tos ligos tolesnio plitimo rizikos lygiu, mokslškai pagrįstais principais ir kriterijais, pagal kuriuos geografiškai apibrėžiamas zonavimas dėl afrikinio kiaulių maro, ir Sąjungos gairėmis, dėl kurių su valstybėmis narėmis susitarta Augalų, gyvūnų, maisto ir pašarų nuolatiniam komitete ir kurios viešai skelbiamos Komisijos svetainėje ⁽⁵⁾. Atliekant tokius pakeitimus taip pat turėtų būti atsižvelgiama į tarptautinius standartus, pvz., Pasaulinės gyvūnų sveikatos organizacijos Sausumos gyvūnų sveikatos kodeksą ⁽⁶⁾ (toliau – OIE kodeksas), ir atitinkamų valstybių narių kompetentingų institucijų pateiktus zonavimo motyvus;
- (4) po Įgyvendinimo reglamento (ES) 2021/687 priėmimo dienos kilo naujų afrikinio kiaulių maro protrūkių laukinių kiaulių populiacijoje Slovakijoje ir Lenkijoje;
- (5) 2021 m. balandžio mėn. vienas afrikinio kiaulių maro atvejis laukinių kiaulių populiacijoje nustatytas Slovakijos Rimavska Sobotos rajone, esančiame srityje, kuri šiuo metu Įgyvendinimo reglamento (ES) 2021/605 I priede nurodyta kaip I apribojimų taikymo zona. Dėl šio naujo afrikinio kiaulių maro protrūkio laukinių kiaulių populiacijoje padidėja rizikos lygis ir į tai reikėtų atsižvelgti tame priede. Todėl ta Slovakijos sritis, kuri šiuo metu tame priede nurodyta kaip I apribojimų taikymo zona ir kuri yra paveikta šio naujo afrikinio kiaulių maro protrūkio, dabar tame priede turėtų būti nurodyta kaip II apribojimų taikymo zona, o ne kaip I apribojimų taikymo zona;

⁽¹⁾ OL L 84, 2016 3 31, p. 1.

⁽²⁾ 2021 m. balandžio 7 d. Komisijos įgyvendinimo reglamentą (ES) 2021/605, kuriuo nustatomos specialios afrikinio kiaulių maro kontrolės priemonės (OL L 129, 2021 4 15, p. 1).

⁽³⁾ 2021 m. balandžio 26 d. Komisijos įgyvendinimo reglamentą (ES) 2021/687, kuriuo iš dalies keičiamas Įgyvendinimo reglamento (ES) 2021/605, kuriuo nustatomos specialios afrikinio kiaulių maro kontrolės priemonės, I priedas (OL L 143, 2021 4 27, p. 11).

⁽⁴⁾ 2014 m. spalio 9 d. Komisijos įgyvendinimo sprendimas 2014/709/ES dėl gyvūnų sveikatos kontrolės priemonių, susijusių su afrikinio kiaulių maru tam tikrose valstybėse narėse, ir kuriuo panaikinamas Įgyvendinimo sprendimas 2014/178/ES (OL L 295, 2014 10 11, p. 63).

⁽⁵⁾ Darbinis dokumentas SANTE/7112/2015/Rev. 3 „AKM zonos geografinio nustatymo principai ir kriterijai“: https://ec.europa.eu/food/animals/animal-diseases/control-measures/asf_en

⁽⁶⁾ OIE Sausumos gyvūnų sveikatos kodeksas, 28-as leidimas, 2019 m. ISBN, I tomas: 978-92-95108-85-1; ISBN, II tomas: 978-92-95108-86-8. <https://www.oie.int/standard-setting/terrestrial-code/access-online/>

- (6) 2021 m. gegužės mėn. vienas afrikinio kiaulių maro atvejis laukinių kiaulių populiacijoje nustatytas Lenkijos Šamotulų apskrityje, esančioje srityje, kuri šiuo metu Įgyvendinimo reglamento (ES) 2021/605 I priede nurodyta kaip I apribojimų taikymo zona. Dėl šio naujo afrikinio kiaulių maro protrūkio laukinių kiaulių populiacijoje padidėja rizikos lygis ir į tai reikėtų atsižvelgti tame priede. Todėl ta Lenkijos sritis, kuri šiuo metu tame priede nurodyta kaip I apribojimų taikymo zona ir kuri yra paveikta šio naujo afrikinio kiaulių maro protrūkio, dabar tame priede turėtų būti nurodyta kaip II apribojimų taikymo zona, o ne kaip I apribojimų taikymo zona;
- (7) po pastarųjų afrikinio kiaulių maro protrūkių laukinių kiaulių populiacijoje Slovakijoje ir Lenkijoje ir atsižvelgiant į dabartinę epizootinę padėtį, susijusią su afrikiniu kiaulių maru Sąjungoje, zonavimas tose valstybėse narėse buvo iš naujo įvertintas ir atnaujintas. Taikomos rizikos valdymo priemonės taip pat buvo iš naujo įvertintos ir atnaujintos. Šie pakeitimai turėtų atispindėti Įgyvendinimo reglamento (ES) 2021/605 I priede;
- (8) siekiant atsižvelgti į naujausius epizootinės afrikinio kiaulių maro padėties Sąjungoje pokyčius ir aktyviai kovoti su rizika, susijusia su šios ligos plitimu, turėtų būti nustatytos naujos pakankamo dydžio apribojimų taikymo zonos Slovakijoje ir Lenkijoje, ir jos turėtų būti tinkamai įtrauktos į Įgyvendinimo reglamento (ES) 2021/605 I priedą kaip II apribojimų taikymo zonos. Kadangi afrikinio kiaulių maro padėtis Sąjungoje yra labai dinamiška, nustatant šių naujų apribojimų taikymo zonų ribas buvo atsižvelgta į padėtį aplinkinėse teritorijose;
- (9) atsižvelgiant į tai, kad į epizootinę padėtį Sąjungoje dėl afrikinio kiaulių maro plitimo reikia reaguoti skubiai, svarbu, kad Įgyvendinimo reglamento (ES) 2021/605 I priedo pakeitimai, padaryti šiuo įgyvendinimo reglamentu, įsigaliotų kuo greičiau;
- (10) šiame reglamente nustatytos priemonės atitinka Augalų, gyvūnų, maisto ir pašarų nuolatinio komiteto nuomonę,

PRIĖMĖ ŠĮ REGLAMENTĄ:

1 straipsnis

Įgyvendinimo reglamento (ES) 2021/605 I priedas pakeičiamas šio reglamento priede pateikiamu tekstu.

2 straipsnis

Šis reglamentas įsigalioja kitą dieną po jo paskelbimo *Europos Sąjungos oficialiajame leidinyje*.

Šis reglamentas privalomas visas ir tiesiogiai taikomas visose valstybėse narėse.

Priimta Briuselyje 2021 m. gegužės 20 d.

Komisijos vardu
Pirmininkė
Ursula VON DER LEYEN

PRIEDAS

Igyvendinimo reglamento (ES) 2021/605 I priedas pakeičiamas taip:

„I PRIEDAS

APRIBOJIMŲ TAIKYMO ZONOS

I DALIS

1. Vokietija

Šios I apribojimų taikymo zonos Vokietijoje:

Bundesland Brandenburg:

— Landkreis Dahme-Spreewald:

- Gemeinde Alt Zauche-Wußwerk,
- Gemeinde Byhleguhre-Byhlen,
- Gemeinde Märkische Heide, mit den Gemarkungen Alt Schadow, Neu Schadow, Pretschen, Plattkow, Wittmannsdorf, Schuhlen-Wiese, Bückchen, Kuschkow, Gröditsch, Groß Leuthen, Leibchel, Glietz, Groß Leine, Dollgen, Krugau, Dürrenhofe, Biebersdorf und Klein Leine,
- Gemeinde Neu Zauche,
- Gemeinde Schwielochsee mit den Gemarkungen Groß Liebitz, Guhlen, Mochow und Siegadel,
- Gemeinde Spreewaldheide,
- Gemeinde Straupitz,

— Landkreis Märkisch-Oderland:

- Gemeinde Lietzen,
- Gemeinde Falkenhagen (Mark),
- Gemeinde Zeschdorf,
- Gemeinde Treplin,
- Gemeinde Fichtenhöhe mit den Gemarkungen Niederjesar, Alt Mahlisch und Carzig – westlich der B 167,
- Gemeinde Lindendorf mit den Gemarkungen Neu Mahlisch, Libbenichen und Dolgeln – westlich der B 167,
- Gemeinde Müncheberg mit den Gemarkungen Müncheberg, Eggersdorf bei Müncheberg und Hoppegarten bei Müncheberg,
- Gemeinde Neulewin,
- Gemeinde Bliesdorf mit den Gemarkungen Kunersdorf und Bliesdorf,
- Gemeinde Neutrebbin mit den Gemarkungen Neutrebbin und Alttrebbin westlich der L 34 und Altelewin westlich und nordöstlich der L 33,
-
- Gemeinde Märkische Höhe mit den Gemarkungen Reichenberg und Batzlow,
- Gemeinde Wriezen mit den Gemarkungen Haselberg, Frankenfelde, Schulzendorf, Lüdersdorf, Biesdorf, Rathsdorf, Wriezen, Altwriezen, Beaugard, Eichwerder und Jäckelsbruch,
- Gemeinde Oderaue mit den Gemarkungen Neuranft, Neuküstrinchen, Neurüdnitz, Altwustrow, Neuwustrow und Zäckericker Loose, Altreetz, Altmädewitz und Neumädewitz,
- Gemeinde Buckow (Märkische Schweiz),
- Gemeinde Strausberg mit den Gemarkungen Hohenstein und Ruhlsdorf,
- Gemeine Garzau-Garzin,

- Gemeinde Waldsiedersdorf,
- Gemeinde Rehfeld mit der Gemarkung Werder,
- Gemeinde Reichenow-Mögelin,
- Gemeinde Prötzel mit den Gemarkungen Harnekop, Sternebeck und Prötzel östlich der B 168 und der L 35,
- Gemeinde Oberbarnim.
- Landkreis Oder-Spree:
 - Gemeinde Storkow (Mark),
 - Gemeinde Wendisch Rietz,
 - Gemeinde Reichenwalde,
 - Gemeinde Diensdorf-Radlow,
 - Gemeinde Bad Saarow,
 - Gemeinde Rietz-Neuendorf mit den Gemarkungen Buckow, Glienicke, Behrensdorf, Ahrensdorf, Herzberg, Görzig, Pfaffendorf, Sauen, Wilmersdorf (G), Neubrück, Drahendorf, Alt Golm,
 - Gemeinde Tauche mit den Gemarkungen Briescht, Kossenblatt, Werder, Görsdorf (B), Giesendorf, Wulfersdorf, Falkenberg (T), Lindenberg,
 - Gemeinde Steinhöfel mit den Gemarkungen Demnitz, Steinhöfel, Hasenfelde, Ahrensdorf, Heinersdorf, Tempelberg,
 - Gemeinde Langewahl,
 - Gemeinde Berkenbrück,
 - Gemeinde Briesen (Mark),
 - Gemeinde Jacobsdorf,
- Landkreis Spree-Neiße:
 - Gemeinde Jänschwalde,
 - Gemeinde Peitz,
 - Gemeinde Tauer,
 - Gemeinde Turnow-Preilack,
 - Gemeinde Drachhausen,
 - Gemeinde Schmogrow-Fehrow,
 - Gemeinde Drehnitz,
 - Gemeinde Guben mit der Gemarkung Schlagsdorf,
 - Gemeinde Schenkendöbern mit den Gemarkungen Grabko, Kerkwitz, Groß Gastrose,
 - Gemeinde Teichland,
 - Gemeinde Dissen-Striesow,
 - Gemeinde Heinersbrück,
 - Gemeinde Briesen,
 - Gemeinde Forst mit den Gemarkungen Briesnig, Weißagk, Bohrau, Naundorf, Mulkwitz, Klein Jamno, Forst (Lausitz) und Groß Jamno,
 - Gemeinde Wiesengrund,
 - Gemeinde Groß Schacksdorf-Simmersdorf mit der Gemarkung Simmersdorf,
 - Gemeinde Neiße-Malxetal mit den Gemarkungen Jocksdorf, Klein Köllzig und Groß Köllzig,
 - Gemeinde Tschernitz mit der Gemarkung Wolfshain,
 - Gemeinde Felixsee,

- Gemeinde Spremberg mit den Gemarkungen Lieskau, Schönheide, Graustein, Türkendorf, Groß Luja, Wadelsdorf, Hornow, Sellessen, Spremberg, Bühlow,
- Gemeinde Neuhausen/Spree mit den Gemarkungen Kathlow, Haasow, Sergen, Roggosen, Gablenz, Komptendorf, Laubsdorf, Koppatz, Neuhausen, Drieschnitz, Kahsel, Bagenz,
- Stadt Cottbus mit den Gemarkungen Dissenchen, Döbbrick, Merzdorf, Saspow, Schmellwitz, Sielow, Willmersdorf.

Bundesland Sachsen:

- Landkreis Bautzen
 - Gemeinde Großdubrau: Ortsteile Commerau, Göbeln, Jetscheba, Kauppa, Särchen, Spreewiese,
 - Gemeinde Hochkirch: Ortsteile Kohlwesa, Niethen, Rodewitz, Wawitz, Zschorna,
 - Gemeinde Königswartha: Ortsteil Oppitz,
 - Gemeinde Lohsa: Ortsteile Dreiweibern, Driewitz, Friedersdorf, Hermsdorf/Spree, Lippen, Litschen, Lohsa, Riegel, Tiegling, Weißkollm,
 - Gemeinde Malschwitz: Ortsteile Baruth, Brießnitz, Brösa, Buchwalde, Cannewitz, Dubrauke, Gleina, Guttau, Halbendorf/Spree, Kleinsaubernitz, Lieske, Lömischau, Neudorf/Spree, Preititz, Rackel, Ruhethal, Wartha,
 - Gemeinde Radibor: Ortsteile Droben, Lippitsch, Milkel, Teicha, Wessel,
 - Gemeinde Spreetal,
 - Gemeinde Weißenberg.
- Landkreis Görlitz:
 - Gemeinde Boxberg/O.L., sofern nicht bereits Teil des gefährdeten Gebietes,
 - Gemeinde Görlitz südlich der Bundesautobahn A4 mit den Ortsteilen Biesnitz, Deutsch Ossig, Historische Altstadt, Innenstadt, Klein Neundorf, Klingewalde, Königshufen, Kunnerwitz, Ludwigsdorf, Nikolaivorstadt, Rauschwalde, Schlauroth, Südstadt, Weinhübel,
 - Gemeinde Groß Düben, sofern nicht bereits Teil des gefährdeten Gebietes,
 - Gemeinde Hohendubrau, sofern nicht bereits Teil des gefährdeten Gebietes,
 - Gemeinde Kodersdorf, sofern nicht bereits Teil des gefährdeten Gebietes,
 - Gemeinde Königshain,
 - Gemeinde Löbau: Ortsteile Altcunnewitz, Bellwitz, Dolgowitz, Glossen, Kittlitz, Kleinradmeritz, Krappe, Lautitz, Mauschwitz, Neucunnewitz, Neukittlitz, Oppeln, Rosenhain,
 - Gemeinde Markersdorf: Ortsteile Holtendorf, Markersdorf, Pfaffendorf,
 - Gemeinde Mücka, sofern nicht bereits Teil des gefährdeten Gebietes,
 - Gemeinde Reichenbach/O.L.: Ortsteile Biesig, Borda, Dittmannsdorf, Feldhäuser, Goßwitz, Krobnitz, Lehnhäuser, Löbensmüh, Mengelsdorf, Meuselwitz, Oehlich, Stadt Reichenbach/O.L., Reißaus, Schöps, Zoblitz,
 - Gemeinde Schleife, sofern nicht bereits Teil des gefährdeten Gebietes,
 - Gemeinde Schöpstal, sofern nicht bereits Teil des gefährdeten Gebietes,
 - Gemeinde Trebendorf, sofern nicht bereits Teil des gefährdeten Gebietes,
 - Gemeinde Vierkirchen, sofern nicht bereits Teil des gefährdeten Gebietes,
 - Gemeinde Waldhufen, sofern nicht bereits Teil des gefährdeten Gebietes,
 - Gemeinde Weißwasser/O.L., sofern nicht bereits Teil des gefährdeten Gebietes.

2. Estija

Šios I apribojimų taikymo zonos Estijoje:

- Hiiu maakond.

3. Graikija

Šios I apribojimų taikymo zonos Graikijoje:

- in the regional unit of Drama:
 - the community departments of Sidironero and Skaloti and the municipal departments of Livadero and Ksiropotamo (in Drama municipality),
 - the municipal department of Paranesti (in Paranesti municipality),
 - the municipal departments of Kokkinogeia, Mikropoli, Panorama, Pyrgoi (in Prosotsani municipality),
 - the municipal departments of Kato Nevrokopi, Chrysokefalo, Achladea, Vathytopos, Volakas, Granitis, Dasotos, Eksohi, Katafyto, Lefkogeia, Mikroklesoura, Mikromilea, Ochyro, Pagoneri, Perithorio, Kato Vrontou and Potamoi (in Kato Nevrokopi municipality),
- in the regional unit of Xanthi:
 - the municipal departments of Kimmerion, Stavroupoli, Gerakas, Dafnonas, Komnina, Kariofyto and Neochori (in Xanthi municipality),
 - the community departments of Satres, Thermes, Kotyli, and the municipal departments of Myki, Echinis and Oraio and (in Myki municipality),
 - the community department of Selero and the municipal department of Sounio (in Avdira municipality),
- in the regional unit of Rodopi:
 - the municipal departments of Komotini, Anthochorio, Gratini, Thrylorio, Kalhas, Karydia, Kikidio, Kosmio, Pandrosos, Aigeiros, Kallisti, Meleti, Neo Sidirochori and Mega Doukato (in Komotini municipality),
 - the municipal departments of Ipio, Arriana, Darmeni, Archontika, Fillyra, Ano Drosini, Aratos and the Community Departments Kehros and Organi (in Arriana municipality),
 - the municipal departments of Iasmos, Sostis, Asomatoi, Polyanthos and Amvrosia and the community department of Amaxades (in Iasmos municipality),
 - the municipal department of Amaranta (in Maroneia Sapon municipality),
- in the regional unit of Evros:
 - the municipal departments of Kyriaki, Mandra, Mavroklisi, Mikro Dereio, Protokklisi, Roussa, Goniko, Geriko, Sidirochori, Megalo Derio, Sidiro, Giannouli, Agriani and Petrolofos (in Soufli municipality),
 - the municipal departments of Dikaia, Arzos, Elaia, Therapio, Komara, Marasia, Ormenio, Pentalofos, Petrola, Plati, Ptelea, Kyprinos, Zoni, Fulakio, Spilaio, Nea Vyssa, Kavili, Kastanies, Rizia, Sterna, Ampelakia, Valtos, Megali Doxipara, Neochori and Chandras (in Orestiada municipality),
 - the municipal departments of Asvestades, Ellinohori, Karoti, Koufovouno, Kiani, Mani, Sitochori, Alepochori, Asproneri, Metaxades, Vrysika, Doksa, Elafoxori, Ladi, Paliouri and Poimeniko (in Didymoteicho municipality),
- in the regional unit of Serres:
 - the municipal departments of Kerkini, Livadia, Makrynitsa, Neochori, Platanakia, Petritsi, Akritochori, Vyroneia, Gonimo, Mandraki, Megalochori, Rodopoli, Ano Poroia, Katw Poroia, Sidirokastro, Vamvakophyto, Promahonas, Kamaroto, Strymonochori, Charopo, Kastanousi and Chorero and the community departments of Achladochori, Agkistro and Kapnophyto (in Sintiki municipality),
 - the municipal departments of Serres, Elaionas and Oinoussa and the community departments of Orini and Ano Vrontou (in Serres municipality),
 - the municipal departments of Dasochoriou, Irakleia, Valtero, Karperi, Koimisi, Lithotopos, Limnochori, Podismeno and Chrysochorafa (in Irakleia municipality).

4. Latvija

Šios I apribojimų taikymo zonos Latvijoje:

- Pāvilostas novada Vērgales pagasts,
- Stopiņu novada daļa, kas atrodas uz rietumiem nuo autoceļa V36, P4 un P5, Acones ielas, Dauguļupes ielas un Dauguļupītes,
- Grobiņas novada Medzes, Grobiņas un Gaviezes pagasts. Grobiņas pilsēta,
- Rucavas novada Rucavas pagasts,
- Nīcas novads.

5. Lietuva

Šios I apribojimų taikymo zonos Lietuvoje:

- Klaipėdos rajono savivaldybė: Agluonėnų, Dovilų, Gargždų, Priekulės, Vėžaičių, Kretingalės ir Dauparų-Kvietinių seniūnijos,
- Palangos miesto savivaldybė.

6. Vengrija

Šios I apribojimų taikymo zonos Vengrijoje:

- Békés megye 950950, 950960, 950970, 951950, 952050, 952750, 952850, 952950, 953050, 953150, 953650, 953660, 953750, 953850, 953960, 954250, 954260, 954350, 954450, 954550, 954650, 954750, 954850, 954860, 954950, 955050, 955150, 955250, 955260, 955270, 955350, 955450, 955510, 955650, 955750, 955760, 955850, 955950, 956050, 956060, 956150 és 956160 kódszámú vadgazdálkodási egységeinek teljes területe,
- Bács-Kiskun megye 600150, 600850, 601550, 601650, 601660, 601750, 601850, 601950, 602050, 603250, 603750 és 603850 kódszámú vadgazdálkodási egységeinek teljes területe,
- Budapest 1 kódszámú, vadgazdálkodási tevékenységre nem alkalmas területe,
- Csongrád-Csanád megye 800150, 800160, 800250, 802220, 802260, 802310 és 802450 kódszámú vadgazdálkodási egységeinek teljes területe,
- Fejér megye 400150, 400250, 400351, 400352, 400450, 400550, 401150, 401250, 401350, 402050, 402350, 402360, 402850, 402950, 403050, 403250, 403350, 403450, 403550, 403650, 403750, 403950, 403960, 403970, 404570, 404650, 404750, 404850, 404950, 404960, 405050, 405750, 405850, 405950,
- 406050, 406150, 406550, 406650 és 406750 kódszámú vadgazdálkodási egységeinek teljes területe,
- Jász-Nagykun-Szolnok megye 750150, 750160, 750260, 750350, 750450, 750460, 754450, 754550, 754560, 754570, 754650, 754750, 754950, 755050, 755150, 755250, 755350 és 755450 kódszámú vadgazdálkodási egységeinek teljes területe,
- Komárom-Esztergom megye 250150, 250250, 250350, 250450, 250460, 250550, 250650, 250750, 250850, 250950, 251050, 251150, 251250, 251350, 251360, 251450, 251550, 251650, 251750, 251850, 252150 és 252250, kódszámú vadgazdálkodási egységeinek teljes területe,
- Pest megye 571550, 572150, 572250, 572350, 572550, 572650, 572750, 572850, 572950, 573150, 573250, 573260, 573350, 573360, 573450, 573850, 573950, 573960, 574050, 574150, 574350, 574360, 574550, 574650, 574750, 574850, 574860, 574950, 575050, 575150, 575250, 575350, 575550, 575650, 575750, 575850, 575950, 576050, 576150, 576250, 576350, 576450, 576650, 576750, 576850, 576950, 577050, 577150, 577350, 577450, 577650, 577850, 577950, 578050, 578150, 578250, 578350, 578360, 578450, 578550, 578560, 578650, 578850, 578950, 579050, 579150, 579250, 579350, 579450, 579460, 579550, 579650, 579750, 580250 és 580450 kódszámú vadgazdálkodási egységeinek teljes területe.

7. Lenkija

Šios I apribojimų taikymo zonos Lenkijoje:

w województwie warmińsko-mazurskim:

- gminy Wielbark i Rozogi w powiecie szczycieńskim,

- gminy Janowiec Kościelny, Janowo i część gminy Kozłowo położona na południe od linii wyznaczonej przez linię kolejową w powiecie nidzickim,
- gminy Iłowo – Osada, Lidzbark, Płońnica, miasto Działdowo, część gminy Rybno położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę kolejową, część gminy wiejskiej Działdowo położona na południe od linii wyznaczonej przez linie kolejowe biegnące od wschodniej do zachodniej granicy gminy w powiecie działdowskim,
- gminy Kisielice, Susz i część gminy wiejskiej Iława położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 521 biegnącą od zachodniej granicy gminy do skrzyżowania z drogą łączącą miejscowości Szymbark - Ząbrowo - Segnowy – Laseczno – Gulb, a następnie na zachód od linii wyznaczonej przez drogę łączącą miejscowości Szymbark - Ząbrowo - Segnowy – Laseczno - Gulb biegnącą do południowej granicy gminy w powiecie iławskim,
- gminy Biskupiec, Kurzętnik, część gminy wiejskiej Nowe Miasto Lubawskie położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę biegnącą od zachodniej granicy gminy do miejscowości Lekarty, a następnie na południowy - zachód od linii wyznaczonej przez drogę łączącą miejscowości Lekarty – Nowy Dwór Bratiański biegnącą do północnej granicy gminy miejskiej Nowe Miasto Lubawskie oraz na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 538, część gminy Grodziczno położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 538 w powiecie nowomiejskim.

w województwie podlaskim:

- gminy Wysokie Mazowieckie z miastem Wysokie Mazowieckie, Czyżew i część gminy Kulesze Kościelne położona na południe od linii wyznaczonej przez linię kolejową w powiecie wysokomazowieckim,
- gminy Miastkowo, Nowogród, Śniadowo i Zbójna w powiecie łomżyńskim,
- gminy Szumowo, Zambrów z miastem Zambrów i część gminy Kołaki Kościelne położona na południe od linii wyznaczonej przez linię kolejową w powiecie zambrowskim,
- gminy Grabowo, Kolno i miasto Kolno, Turośl w powiecie kolneńskim,

w województwie mazowieckim:

- powiat ostrołęcki,
- powiat miejski Ostrołęka,
- gminy Bielsk, Brudzeń Duży, Bulkowo, Drobin, Gąbin, Łąck, Nowy Duninów, Radzanowo, Słupno, Staroźreby i Stara Biała w powiecie płońskim,
- powiat miejski Płock,
- powiat ciechanowski,
- gminy Baboszewo, Dzierżążnia, Joniec, Nowe Miasto, Płońsk i miasto Płońsk, Raciąż i miasto Raciąż, Sochocin w powiecie płońskim,
- powiat sierpecki,
- powiat żuromiński,
- gminy Andrzejewo, Brok, Stary Lubotyń, Szulborze Wielkie, Wąsewo, Ostrów Mazowiecka z miastem Ostrów Mazowiecka, część gminy Małkinia Górna położona na północ od rzeki Brok w powiecie ostrowskim,
- powiat mławski,
- powiat przasnyski,
- powiat makowski,
- powiat pułtowski,
- powiat wyszkowski,
- powiat węgrowski,
- gminy Dąbrówka, Jadów, Klembów, Poświętne, Radzymin, Strachówka Wołomin i Tłuszcz w powiecie wołomińskim,
- gminy Mokobody i Suchożebry w powiecie siedleckim,

- gminy Dobrze, Jakubów, Kałuszyn, Stanisławów w powiecie mińskim,
- gminy Bielany i gmina wiejska Sokołów Podlaski w powiecie sokołowskim,
- gminy Kowala, Wierzbica, część gminy Wolanów położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 12 w powiecie radomskim,
- powiat miejski Radom,
- gminy Jastrząb, Mirów, Orońsko w powiecie szydłowieckim,
- powiat gostyniński,

w województwie podkarpackim:

- gminy Pruchnik, Rokietnica, Roźwienica, w powiecie jarosławskim,
- gminy Fredropol, Krasiczyn, Krzywczka, Medyka, Orły, Żurawica, Przemyśl w powiecie przemyskim,
- powiat miejski Przemyśl,
- gminy Gać, Jawornik Polski, Kańczuga, część gminy Zarzecze położona na południe od linii wyznaczonej przez rzekę Mlecza w powiecie przeworskim,
- powiat łańcucki,
- gminy Trzebownisko, Głogów Małopolski i część gminy Sokołów Małopolski położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 875 w powiecie rzeszowskim,
- gminy Dzikowiec, Kolbuszowa, Niwiska i Ranizów w powiecie kolbuszowskim,
- gminy Borowa, Czermin, Gawłuszowice, Mielec z miastem Mielec, Padew Narodowa, Przecław, Tuszów Narodowy w powiecie mieleckim,

w województwie świętokrzyskim:

- powiat opatowski,
- powiat sandomierski,
- gminy Bogoria, Łubnice, Oleśnica, Osiek, Połaniec, Rytwiany i Staszów w powiecie staszowskim,
- gminy Bliżyn, Skarżysko – Kamienna, Suchedniów i Skarżysko Kościelne w powiecie skarżyskim,
- gmina Wąchock, część gminy Brody położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 9 oraz na południowy - zachód od linii wyznaczonej przez drogi: nr 0618T biegnącą od północnej granicy gminy do skrzyżowania w miejscowości Lipie, drogę biegnącą od miejscowości Lipie do wschodniej granicy gminy oraz na północ od drogi nr 42 i część gminy Mirzec położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 744 biegnącą od południowej granicy gminy do miejscowości Tychów Stary a następnie przez drogę nr 0566T biegnącą od miejscowości Tychów Stary w kierunku północno - wschodnim do granicy gminy w powiecie starachowickim,
- powiat ostrowiecki,
- gminy Fałków, Ruda Maleniecka, Radoszyce, Smyków, część gminy Końskie położona na zachód od linii kolejowej, część gminy Stąporków położona na południe od linii kolejowej w powiecie koneckim,
- gminy Mniów i Zagnańsk w powiecie kieleckim,

w województwie łódzkim:

- gminy Łyszkowice, Kocierzew Południowy, Kiernoza, Chąsno, Nieborów, część gminy wiejskiej Łowicz położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 92 biegnącej od granicy miasta Łowicz do zachodniej granicy gminy oraz część gminy wiejskiej Łowicz położona na wschód od granicy miasta Łowicz i na północ od granicy gminy Nieborów w powiecie łowickim,
- gminy Cieladz, Rawa Mazowiecka z miastem Rawa Mazowiecka w powiecie rawskim,
- gminy Bolimów, Głuchów, Godzianów, Lipce Reymontowskie, Maków, Nowy Kawęczyn, Skierniewice, Słupia w powiecie skierniewickim,

- powiat miejski Skierniewice,
- gminy Mniszków, Paradyż, Sławno i Żarnów w powiecie opoczyńskim,
- gminy Czerniewice, Inowódz, Lubochnia, Rzeczyca, Tomaszów Mazowiecki z miastem Tomaszów Mazowiecki i Żelechlinek w powiecie tomaszowskim,
- gmina Aleksandrów w powiecie piotrkowskim,

w województwie pomorskim:

- gminy Ostaszewo, miasto Krynica Morska oraz część gminy Nowy Dwór Gdański położona na południowy - zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 55 biegnącą od południowej granicy gminy do skrzyżowania z drogą nr 7, następnie przez drogę nr 7 i S7 biegnącą do zachodniej granicy gminy w powiecie nowodworskim,
- gminy Lichnowy, Miłoradz, Nowy Staw, Malbork z miastem Malbork w powiecie malborskim,
- gminy Mikołajki Pomorskie, Stary Targ i Sztum w powiecie sztumskim,
- powiat gdański,
- Miasto Gdańsk,
- powiat tczewski,
- powiat kwidzyński,

w województwie lubuskim:

- gminy Przytoczna, Pszczew, Skwierzyna i część gminy Trzciel położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 92 w powiecie międzyrzeckim,
- gminy Lubniewice i Krzeszyce w powiecie sulęcińskim,
- gminy Bogdaniec, Deszczno, Lubiszyn i część gminy Witnica położona na północny - wschód od drogi biegnącej od zachodniej granicy gminy od miejscowości Krześnica, przez miejscowości Kamień Wielki - Mościce - Witnica - Kłopotowo do południowej granicy gminy w powiecie gorzowskim,

w województwie dolnośląskim:

- gminy Bolesławiec z miastem Bolesławiec, Gromadka i Osiecznica w powiecie bolesławieckim,
- gmina Węgliniec w powiecie zgorzeleckim,
- gmina Chocianów i część gminy Przemków położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 12 w powiecie polkowickim,
- gmina Góra , Wąsosz, część gminy Niechlów położona na północny - wschód od linii wyznaczonej przez rzekę Barycz i część gminy Jemielno położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 323 w powiecie górowskim,
- gmina Wińsko w powiecie wołowskim,
- gminy Ścinawa i Lubin z miastem Lubin w powiecie lubińskim,

w województwie wielkopolskim:

- gminy Krzemieniewo, Osieczna, Rydzyna, część gminy Lipno położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr S5, część gminy Świąciechowa położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 12 oraz na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr S5 w powiecie leszczyńskim,
- powiat miejski Leszno,
- gminy Chrzypsko Wielkie, Międzychód, część gminy Sieraków położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 186 biegnącą od południowej granicy gminy do miejscowości Lutomek, a następnie na zachód od linii wyznaczonej przez drogę biegnącą od skrzyżowania z drogą nr 186 w miejscowości Lutomek biegnącą do skrzyżowania z ul. Leśną w miejscowości Lutom i dalej na zachód od ul. Leśnej biegnącej do wschodniej granicy gminy, część gminy Kwilcz położona na zachód linii wyznaczonej przez drogę nr 186 biegnącą od północnej granicy gminy do skrzyżowania z drogą nr 24, następnie na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 24 biegnącą od skrzyżowania z drogą nr 186 do skrzyżowania z drogą w miejscowości Pólko, i dalej na zachód od linii wyznaczonej przez drogę biegnącą od miejscowości Pólko przez miejscowość Wituchowo do południowej granicy gminy, w powiecie międzychodzkiem,

- gminy Lwówek, Kuślin, Opalenica, część gminy Miedzichowo położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 92, część gminy Nowy Tomysł położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 305 w powiecie nowotomyskim,
- gminy Granowo, Grodzisk Wielkopolski i część gminy Kamieniec położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 308 w powiecie grodziskim,
- gminy Czempin, Kościan i miasto Kościan, Krzywiń, część gminy Śmigiel położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr S5 w powiecie kościańskim,
- powiat miejski Poznań,
- gminy Buk, Dopiewo, Komorniki, Tarnowo Podgórne, Stęszew, Swarzędz, Pobiedziska, Czerwonak, Mosina, miasto Luboń, miasto Puszczykowo i część gminy Kórnik położona na zachód od linii wyznaczonych przez drogi: nr S11 biegnącą od północnej granicy gminy do skrzyżowania z drogą nr 434 i drogę nr 434 biegnącą od tego skrzyżowania do południowej granicy gminy, część gminy Rokietnica położona na południowy zachód od linii kolejowej biegnącej od północnej granicy gminy w miejscowości Krzyszkowo do południowej granicy gminy w miejscowości Kiekrz oraz część gminy wiejskiej Murowana Goślina położona na południe od linii kolejowej biegnącej od północnej granicy miasta Murowana Goślina do północno-wschodniej granicy gminy w powiecie poznańskim,
- gmina Kiszkowo i część gminy Klecko położona na zachód od rzeki Mała Węlna w powiecie gnieźnieńskim,
- gminy Lubasz, Czarnków z miastem Czarnków, część gminy Połajewo na położona na północ od drogi łączącej miejscowości Chraplewo, Tarnówko-Boruszyn, Krosin, Jakubowo, Połajewo - ul. Ryczywolska do północno-wschodniej granicy gminy oraz część gminy Wieleń położona na południe od linii kolejowej biegnącej od wschodniej granicy gminy przez miasto Wieleń i miejscowość Herburtowo do zachodniej granicy gminy w powiecie czarnkowsko-trzcianeckim,
- gmina Kaźmierz część gminy Duszniki położona na południowy – wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 306 biegnącą od północnej granicy gminy do miejscowości Duszniki, a następnie na południe od linii wyznaczonej przez ul. Niewierską oraz drogę biegnącą przez miejscowość Niewierz do zachodniej granicy gminy, część gminy Ostroróg, położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 186 i 184 biegnące od granicy gminy do miejscowości Ostroróg, a następnie od miejscowości Ostroróg przez miejscowości Piaskowo – Rudki do południowej granicy gminy, część gminy Wronki położona na północ od linii wyznaczonej przez drogi nr 182 i 186, miasto Szamotuły i część gminy Szamotuły położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 306 do linii wyznaczonej przez wschodnią granicę miasta Szamotuły i na południe od linii kolejowej biegnącej od południowej granicy miasta Szamotuły, do południowo-wschodniej granicy gminy oraz część gminy Obrzycko położona na zachód od drogi nr 185 łączącej miejscowości Gaj Mały, Słapanowo i Obrzycko do północnej granicy miasta Obrzycko, a następnie na zachód od drogi przebiegającej przez miejscowość Chraplewo w powiecie szamotulskim,
- gmina Budzyń w powiecie chodzieskim,
- gminy Mieścisko, Skoki i Wągrowiec z miastem Wągrowiec w powiecie wągrowieckim,
- powiat pleszewski,
- gmina Zagórów w powiecie śłupeckim,
- gmina Pyzdry w powiecie wrzesińskim,
- gminy Kotlin, Żerków i część gminy Jarocin położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogi nr S11 i 15 w powiecie jarocińskim,
- gmina Rozdrażew, część gminy Koźmin Wielkopolski położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 15, część gminy Krotoszyn położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 15 oraz na wschód od granic miasta Krotoszyn w powiecie krotoszyńskim,
- gminy Nowe Skalmierzyce, Raszków, Ostrów Wielkopolski z miastem Ostrów Wielkopolski w powiecie ostrowskim,
- powiat miejski Kalisz,

- gminy Blizanów, Stawiszyn, Żelazków, Ceków – Kolonia, Godziesze Wielkie, Koźminek, Lisków, Mycielin, Opatówek, Szczytniki w powiecie kaliskim,
- gmina Małanów i część gminy Tuliszków położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 72 w powiecie tureckim,
- gminy Rychwał, Rzgów, Grodziec, część gminy Stare Miasto położona na południe od linii wyznaczonej przez autostradę nr A2 w powiecie konińskim,

w województwie zachodniopomorskim:

- część gminy Dębno położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 126 biegnącą od zachodniej granicy gminy do skrzyżowania z drogą nr 23 w miejscowości Dębno, następnie na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 23 do skrzyżowania z ul. Jana Pawła II w miejscowości Cychry, następnie na północ od ul. Jana Pawła II do skrzyżowania z ul. Ogrodową i dalej na północ od linii wyznaczonej przez ul. Ogrodową, której przedłużenie biegnie do wschodniej granicy gminy w powiecie myśliborskim,
- gminy Chojna, Trzcińsko - Zdrój oraz część gminy Cedynia położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 124 biegnącą od zachodniej granicy gminy do miasta Cedynia, a następnie na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 125 biegnącą od miasta Cedynia do wschodniej granicy gminy w powiecie gryfińskim.

8. **Slovakija**

Šios I apribojimų taikymo zonos Slovakijoje:

- the whole district of Vranov nad Topľou, except municipalities included in part II,
- the whole district of Humenné, except municipalities included in part II,
- the whole district of Snina,
- the whole district of Medzilaborce
- the whole district of Stropkov
- the whole district of Svidník, except municipalities included in part II,
- the whole district of Stará Ľubovňa, except municipalities included in part II,
- the whole district of whole Kežmarok,
- the whole district of Poprad,
- the whole district of Veľký Krtíš, except municipalities included in part II,
- in the whole district of Zvolen, except municipalities included in part II,
- the whole district of Detva, except municipalities included in part II,
- the whole district of Krupina, except municipalities included in part II,
- the whole district of Brezno.

II DALIS

1. **Bulgarija**

Šios II apribojimų taikymo zonos Bulgarijoje:

- the whole region of Haskovo,
- the whole region of Yambol,
- the whole region of Stara Zagora,
- the whole region of Pernik,
- the whole region of Kyustendil,
- the whole region of Plovdiv,
- the whole region of Pazardzhik,
- the whole region of Smolyan,
- the whole region of Dobrich,

- the whole region of Sofia city,
- the whole region of Sofia Province,
- the whole region of Blagoevgrad,
- the whole region of Razgrad,
- the whole region of Kardzhali,
- the whole region of Burgas excluding the areas in Part III,
- the whole region of Varna excluding the areas in Part III,
- the whole region of Silistra, excluding the areas in Part III,
- the whole region of Ruse, excluding the areas in Part III,
- the whole region of Veliko Tarnovo, excluding the areas in Part III,
- the whole region of Pleven, excluding the areas in Part III,
- the whole region of Targovishte, excluding the areas in Part III,
- the whole region of Shumen, excluding the areas in Part III,
- the whole region of Sliven, excluding the areas in Part III,
- the whole region of Vidin, excluding the areas in Part III.

2. Vokietija

Šios II apribojimų taikymo zonos Vokietijoje:

Bundesland Brandenburg:

- Landkreis Oder-Spree:
 - Gemeinde Grunow-Dammendorf,
 - Gemeinde Mixdorf
 - Gemeinde Schlaubetal,
 - Gemeinde Neuzelle,
 - Gemeinde Neiße münde,
 - Gemeinde Lawitz,
 - Gemeinde Eisenhüttenstadt,
 - Gemeinde Vogelsang,
 - Gemeinde Ziltendorf,
 - Gemeinde Wiesenau,
 - Gemeinde Friedland,
 - Gemeinde Siehdichum
 - Gemeinde Müllrose,
 - Gemeinde Groß Lindow,
 - Gemeinde Brieskow-Finkenheerd,
 - Gemeinde Ragow-Merz,
 - Gemeinde Beeskow,
 - Gemeinde Rietz-Neuendorf mit den Gemarkungen Groß Rietz und Birkholz,
 - Gemeinde Tauche mit den Gemarkungen Stremmen, Ranzig, Trebatsch, Sabrodt, Sawall, Mitweide und Tauche,
- Landkreis Dahme-Spreewald:
 - Gemeinde Jamlitz,
 - Gemeinde Lieberose,
 - Gemeinde Schwielochsee mit den Gemarkungen Goyatz, Jessern, Lamsfeld, Ressen, Speichrow und Zaue,

- Landkreis Spree-Neiße:
 - Gemeinde Schenkendöbern mit den Gemarkungen Stakow, Reicherskreuz, Groß Drewitz, Sembten, Lauschütz, Krayne, Lübbinchen, Grano, Pinnow, Bärenklau, Schenkendöbern und Atterwasch,
 - Gemeinde Guben mit den Gemarkungen Bresinchen, Guben und Deulowitz,
 - Gemeinde Forst (Lausitz) mit den Gemarkungen Groß Bademeusel und Klein Bademeusel,
 - Gemeinde Groß Schacksdorf-Simmersdorf mit der Gemarkung Groß Schacksdorf,
 - Gemeinde Neiße-Malxetal mit den Gemarkungen Preschen und Jerischke,
 - Gemeinde Döbern,
 - Gemeinde Jämlitz-Klein Düben,
 - Gemeinde Tschernitz mit der Gemarkung Tschernitz,
 - Landkreis Märkisch-Oderland:
 - Gemeinde Zechin,
 - Gemeinde Bleyen-Genschmar,
 - Gemeinde Neuhardenberg,
 - Gemeinde Golzow,
 - Gemeinde Küstriner Vorland,
 - Gemeinde Alt Tucheband,
 - Gemeinde Reitwein,
 - Gemeinde Podelzig,
 - Gemeinde Letschin,
 - Gemeinde Gusow-Platkow,
 - Gemeinde Seelow,
 - Gemeinde Vierlinden,
 - Gemeinde Lindendorf mit den Gemarkungen Sachsendorf, Libbenichen und Dolgelin – östlich der B 167,
 - Gemeinde Fichtenhöhe mit der Gemarkung Carzig – östlich der B 167,
 - Gemeinde Lebus,
 - Gemeinde Müncheberg mit den Gemarkungen Jahnfeld, Trebnitz, Obersdorf, Münchehofe und Hermersdorf,
 - Gemeinde Märkische Höhe mit der Gemarkung Rindenwalde,
 - Gemeinde Bliesdorf mit der Gemarkung Metzdorf,
 - Gemarkung Neutrebbin mit den Gemarkungen Wuschewier, Altbarnim, Neutrebbin, Alttrebbin östlich der L 34 und Altewin östlich der L 34 und südwestlich der L 33,
 - kreisfreie Stadt Frankfurt (Oder),
- Bundesland Sachsen:
- Landkreis Görlitz:
 - Gemeinde Bad Muskau,
 - Gemeinde Boxberg/O.L. östlich des Straßenverlaufes K8472 bis Kaschel – S121 – Jahmen – Dürrbacher Straße – K8472 – Eselsberg – S131 – Boxberg – K8481,
 - Gemeinde Gablenz,
 - Gemeinde Görlitz nördlich der Bundesautobahn A4,
 - Gemeinde Groß Düben südlich des Straßenverlaufes S126 – Halbendorf – K8478,
 - Gemeinde Hähnichen,

- Gemeinde Hohendubrau östlich des Straßenverlaufes der Verbindungsstraße Buchholz-Gebelzig – S55,
- Gemeinde Horka
- Gemeinde Kodersdorf nördlich der Bundesautobahn A4,
- Gemeinde Krauschwitz i.d. O.L.,
- Gemeinde Kreba-Neudorf,
- Gemeinde Mücka östlich des Straßenverlaufes S55 - K8471 - Förstgen - K8472,
- Gemeinde Neißeau,
- Gemeinde Niesky,
- Gemeinde Quitzdorf am See,
- Gemeinde Rietschen,
- Gemeinde Rothenburg/ O.L.,
- Gemeinde Schleife östlich des Straßenverlaufes S130 – S126,
- Gemeinde Schöpstal nördlich der Bundesautobahn A4,
- Gemeinde Trebendorf östlich der K8481,
- Gemeinde Vierkirchen nördlich der Bundesautobahn A4 und östlich der Verbindungsstraße Buchholz-Gebelzig,
- Gemeinde Waldhufen nördlich der Bundesautobahn A4,
- Gemeinde Weißkeißel,
- Gemeinde Weißwasser/O.L. östlich der K8481.

3. Estija

Šios II apribojimų taikymo zonos Estijoje:

- Eesti Vabariik (vālja arvatud Hiiu maakond).

4. Latvija

Šios II apribojimų taikymo zonos Latvijoje:

- Ādažu novads,
- Aizputes novads Aizputes, Cīravas un Lažas pagasts, Kalvenes pagasta daļa uz rietumiem no ceļa pie Vārtājas upes līdz autoceļam A9, uz dienvidiem no autoceļa A9, uz rietumiem no autoceļa V1200, Kazdangas pagasta daļa uz rietumiem no ceļa V1200, P115, P117, V1296, Aizputes pilsēta,
- Aglonas novads,
- Aizkraukles novads,
- Aknīstes novads,
- Alojas novads,
- Alsungas novads,
- Alūksnes novads,
- Amatas novads,
- Apes novads,
- Auces novads,
- Babītes novads,
- Baldones novads,
- Baltinavas novads,
- Balvu novads,
- Bauskas novads,

- Beverīnas novads,
- Brocēnu novads,
- Burtnieku novads,
- Carnikavas novads,
- Cēsu novads
- Cesvaines novads,
- Ciblas novads,
- Dagdas novads,
- Daugavpils novads,
- Dobeles novads,
- Dundagas novads,
- Durbes novads,
- Engures novads,
- Ērgļu novads,
- Garkalnes novads,
- Grobiņas novada Bārtas pagasts,
- Gulbenes novads,
- Iecavas novads,
- Ikšķiles novads,
- Ilūkstes novads,
- Inčukalna novads,
- Jaunjelgavas novads,
- Jaunpiebalgas novads,
- Jaunpils novads,
- Jēkabpils novads,
- Jelgavas novads,
- Kandavas novads,
- Kārsavas novads,
- Ķeguma novads,
- Ķekavas novads,
- Kocēnu novads,
- Kokneses novads,
- Krāslavas novads,
- Krimuldas novads,
- Krustpils novads,
- Kuldīgas novada, Laidu pagasta daļa uz ziemeļiem no autoceļa V1296, Padures, Rumbas, Rendas, Kabiles, Vārmes, Pelču, Ēdoles, Ivandes, Kurmāles, Turlavas, Gudenieku un Snēpeles pagasts, Kuldīgas pilsēta,
- Lielvārdes novads,
- Līgatnes novads,
- Limbažu novads,
- Līvānu novads,
- Lubānas novads,
- Ludzas novads,

- Madonas novads,
- Mālpils novads,
- Mārupes novads,
- Mazsalacas novads,
- Mērsraga novads,
- Naukšēnu novads,
- Neretas novads,
- Ogres novads,
- Olaines novads,
- Ozolnieku novads,
- Pārgaujas novads,
- Pāvilostas novada Sakas pagasts, Pāvilostas pilsēta,
- Pļaviņu novads,
- Preiļu novads,
- Priekules novads,
- Priekuļu novads,
- Raunas novads,
- republikas pilsēta Daugavpils,
- republikas pilsēta Jelgava,
- republikas pilsēta Jēkabpils,
- republikas pilsēta Jūrmala,
- republikas pilsēta Rēzekne,
- republikas pilsēta Valmiera,
- Rēzeknes novads,
- Riebiņu novads,
- Rojas novads,
- Ropažu novads,
- Rucavas novada Dunikas pagasts,
- Rugāju novads,
- Rundāles novads,
- Rūjienas novads,
- Salacgrīvas novads,
- Salas novads,
- Salaspils novads,
- Saldus novads,
- Saulkrastu novads,
- Sējas novads,
- Siguldas novads,
- Skrīveru novads,
- Skrundas novada Raņķu pagasta daļa uz ziemeļiem no autoceļa V1272 līdz robežai ar Ventas upi, Skrundas pagasta daļa no Skrundas uz ziemeļiem no autoceļa A9 un austrumiem no Ventas upes,
- Smiltenes novads,

- Stopiņu novada daļa, kas atrodas uz austrumiem no autoceļa V36, P4 un P5, Acones ielas, Dauguļupes ielas un Dauguļupītes,
- Strenču novads,
- Talsu novads,
- Tērvetes novads,
- Tukuma novads,
- Vaiņodes novada Vaiņodes pagasts un Embūtes pagasta daļa uz dienvidiem autoceļa P116, P106,
- Valkas novads,
- Varakļānu novads,
- Vārkavas novads,
- Vecpiebalgas novads,
- Vecumnieku novads,
- Ventspils novads,
- Viesītes novads,
- Viļakas novads,
- Viļānu novads,
- Zilupes novads.

5. Lietuva

Šios II apribojimų taikymo zonos Lietuvoje:

- Alytaus miesto savivaldybė,
- Alytaus rajono savivaldybė,
- Anykščių rajono savivaldybė,
- Akmenės rajono savivaldybė,
- Birštono savivaldybė,
- Biržų miesto savivaldybė,
- Biržų rajono savivaldybė,
- Druskininkų savivaldybė,
- Elektrėnų savivaldybė,
- Ignalinos rajono savivaldybė,
- Jonavos rajono savivaldybė,
- Joniškio rajono savivaldybė,
- Jurbarko rajono savivaldybė: Eržvilko, Girdžių, Jurbarko miesto, Jurbarkų, Raudonės, Šimkaičių, Skirsnemunės, Smalininkų, Veliuonos ir Viešvilės seniūnijos,
- Kaišiadorių rajono savivaldybė,
- Kalvarijos savivaldybė,
- Kauno miesto savivaldybė,
- Kauno rajono savivaldybė: Akademijos, Alšėnų, Batniavos, Ežerėlio, Domeikavos, Garliavos, Garliavos apylinkių, Karmėlavos, Kulautuvos, Lapių, Linksmakalnio, Neveronių, Raudondvario, Ringaudų, Rokų, Samylų, Taurakiemio, Vandžiogalos, Užliedžių, Vilkijos, ir Zapyškio seniūnijos, Babtų seniūnijos dalis į rytus nuo kelio A1, ir Vilkijos apylinkių seniūnijos dalis į vakarus nuo kelio Nr. 1907,
- Kazlų rūdų savivaldybė,
- Kelmės rajono savivaldybė,

- Kėdainių rajono savivaldybė: Dotnuvos, Gudžiūnų, Kėdainių miesto, Krakių, Pelėdnagių, Surviliškio, Šėtos, Truskavos, Vilainių ir Josvainių seniūnijos dalis į šiaurę ir rytus nuo kelio Nr. 229 ir Nr. 2032,
- Klaipėdos rajono savivaldybė: Judrėnų, Endriejavo ir Veiviržėnų seniūnijos,
- Kupiškio rajono savivaldybė,
- Kretingos rajono savivaldybė,
- Lazdijų rajono savivaldybė,
- Marijampolės savivaldybė,
- Mažeikių rajono savivaldybė,
- Molėtų rajono savivaldybė,
- Pagėgių savivaldybė,
- Pakruojo rajono savivaldybė,
- Panevėžio rajono savivaldybė,
- Panevėžio miesto savivaldybė,
- Pasvalio rajono savivaldybė,
- Radviliškio rajono savivaldybė,
- Rietavo savivaldybė,
- Prienų rajono savivaldybė,
- Plungės rajono savivaldybė: Žlibinų, Stalgėnų, Nausodžio, Plungės miesto, Šateikių ir Kulių seniūnijos,
- Raseinių rajono savivaldybė: Betygalos, Girkalnio, Kalnujų, Nemakščių, Pagojukų, Paliepių, Raseinių miesto, Raseinių, Šiluvos, Viduklės seniūnijos,
- Rokiškio rajono savivaldybė,
- Skuodo rajono savivaldybės: Aleksandrijos, Ylakių, Lenkimų, Mosėdžio, Skuodo ir Skuodo miesto seniūnijos,
- Šakių rajono savivaldybė,
- Šalčininkų rajono savivaldybė,
- Šiaulių miesto savivaldybė,
- Šiaulių rajono savivaldybė,
- Šilutės rajono savivaldybė,
- Širvintų rajono savivaldybė,
- Šilalės rajono savivaldybė,
- Švenčionių rajono savivaldybė,
- Tauragės rajono savivaldybė,
- Telšių rajono savivaldybė,
- Trakų rajono savivaldybė,
- Ukmergės rajono savivaldybė,
- Utenos rajono savivaldybė,
- Varėnos rajono savivaldybė,
- Vilniaus miesto savivaldybė,
- Vilniaus rajono savivaldybė,
- Vilkaviškio rajono savivaldybė,
- Visagino savivaldybė,
- Zarasų rajono savivaldybė.

6. Vengrija

Šios II apribojimų taikymo zonos Vengrijoje:

- Békés megye 950150, 950250, 950350, 950450, 950550, 950650, 950660, 950750, 950850, 950860, 951050, 951150, 951250, 951260, 951350, 951450, 951460, 951550, 951650, 951750, 952150, 952250, 952350, 952450, 952550, 952650, 953250, 953260, 953270, 953350, 953450, 953550, 953560, 953950, 954050, 954060, 954150, 956250, 956350, 956450, 956550, 956650 és 956750 kódszámú vadgazdálkodási egységeinek teljes területe,
- Borsod-Abaúj-Zemplén megye valamennyi vadgazdálkodási egységének teljes területe,
- Fejér megye 403150, 403160, 403260, 404250, 404550, 404560, 405450, 405550, 405650, 406450 és 407050 kódszámú vadgazdálkodási egységeinek teljes területe,
- Hajdú-Bihar megye valamennyi vadgazdálkodási egységének teljes területe,
- Heves megye valamennyi vadgazdálkodási egységének teljes területe,
- Jász-Nagykun-Szolnok megye 750250, 750550, 750650, 750750, 750850, 750970, 750980, 751050, 751150, 751160, 751250, 751260, 751350, 751360, 751450, 751460, 751470, 751550, 751650, 751750, 751850, 751950, 752150, 752250, 752350, 752450, 752460, 752550, 752560, 752650, 752750, 752850, 752950, 753060, 753070, 753150, 753250, 753310, 753450, 753550, 753650, 753660, 753750, 753850, 753950, 753960, 754050, 754150, 754250, 754360, 754370, 754850, 755550, 755650 és 755750 kódszámú vadgazdálkodási egységeinek teljes területe,
- Komárom-Esztergom megye: 251950, 252050, 252350, 252450, 252460, 252550, 252650, 252750, 252850, 252860, 252950, 252960, 253050, 253150, 253250, 253350, 253450 és 253550 kódszámú vadgazdálkodási egységeinek teljes területe,
- Nógrád megye valamennyi vadgazdálkodási egységeinek teljes területe,
- Pest megye 570150, 570250, 570350, 570450, 570550, 570650, 570750, 570850, 570950, 571050, 571150, 571250, 571350, 571650, 571750, 571760, 571850, 571950, 572050, 573550, 573650, 574250, 577250, 580050 és 580150 kódszámú vadgazdálkodási egységeinek teljes területe,
- Szabolcs-Szatmár-Bereg megye valamennyi vadgazdálkodási egységének teljes területe.

7. Lenkija

Šios II apribojimų taikymo zonos Lenkijoje:

w województwie warmińsko-mazurskim:

- gminy Kalinowo, Stare Juchy, Prostki oraz gmina wiejska Elk w powiecie elckim,
- powiat elbląski,
- powiat miejski Elbląg,
- powiat gołdapski,
- powiat piski,
- powiat bartoszycki,
- gminy Biskupiec, Jeziorany, Kolno, część gminy Olsztynek położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr S51 biegnącą od wschodniej granicy gminy do miejscowości Ameryka oraz na zachód od linii wyznaczonej przez drogę biegnącą od skrzyżowania z drogą S51 do północnej granicy gminy, łączącej miejscowości Mańki – Mycyny – Ameryka w powiecie olsztyńskim,
- powiat ostródzki,
- powiat olecki,
- powiat giżycki,
- powiat braniewski,
- powiat kętrzyński,
- gminy Lubomino i Orneta w powiecie lidzbarskim,
- gmina Nidzica i część gminy Kozłowo położona na północ od linii wyznaczonej przez linię kolejową w powiecie nidzickim,

- gminy Dźwierzuty, Jedwabno, Pasym, Szczytno i miasto Szczytno i Świętajno w powiecie szczycieńskim,
- powiat mrągowski,
- gminy Lubawa, miasto Lubawa, Zalewo, miasto Iława i część gminy wiejskiej Iława położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 521 biegnącą od zachodniej granicy gminy do skrzyżowania z drogą łączącą miejscowości Szymbark - Ząbrowo - Segnowy - Laseczno - Gulb, a następnie na wschód od linii wyznaczonej przez drogę łączącą miejscowości Szymbark - Ząbrowo - Segnowy - Laseczno - Gulb biegnącą do południowej granicy gminy w powiecie iławskim,
- część gminy wiejskiej Nowe Miasto Lubawskie położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę biegnącą od zachodniej granicy gminy do miejscowości Lekarty, a następnie na północny -wschód od linii wyznaczonej przez drogę łączącą miejscowości Lekarty - Nowy Dwór Bratiański biegnącą do północnej granicy gminy miejskiej Nowe Miasto Lubawskie oraz na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 538, część gminy Grodziczno położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 538 w powiecie nowomiejskim,
- powiat węgorzewski,
- część gminy Rybno położona na północ od linii kolejowej, część gminy wiejskiej Działdowo położona na północ od linii wyznaczonej przez linie kolejowe biegnące od wschodniej do zachodniej granicy gminy w powiecie działdowskim,

w województwie podlaskim:

- powiat bielski,
- powiat grajewski,
- powiat moniecki,
- powiat sejneński,
- gminy Łomża, Piątnica, Jedwabne, Przytuły i Wizna w powiecie łomżyńskim,
- powiat miejski Łomża,
- powiat siemiatycki,
- powiat hajnowski,
- gminy Ciechanowiec, Klukowo, Szepietowo, Kobylin-Borzymy, Nowe Piekuty, Sokoły i część gminy Kulesze Kościelne położona na północ od linii wyznaczonej przez linię kolejową w powiecie wysokomazowieckim,
- gmina Rutki i część gminy Kołaki Kościelne położona na północ od linii wyznaczonej przez linię kolejową w powiecie zambrowskim,
- gminy Mały Potok i Stawiski w powiecie kolneńskim,
- powiat białostocki,
- powiat suwalski,
- powiat miejski Suwałki,
- powiat augustowski,
- powiat sokółski,
- powiat miejski Białystok,

w województwie mazowieckim:

- gminy Domanice, Korczew, Kotuń, Mordy, Paprotnia, Przesmyki, Siedlce, Skórzec, Wiśniew, Wodynie, Zbuczyn w powiecie siedleckim,
- powiat miejski Siedlce,
- gminy Ceranów, Jabłonna Lacka, Kosów Lacki, Repki, Sabnie, Sterdyń w powiecie sokołowskim,
- powiat łosicki,
- powiat sochaczewski,

- gminy Policzna, Przyłęk, Tczów i Zwolen w powiecie zwoleńskim,
 - powiat kozienicki,
 - gminy Chotcza i Solec nad Wisłą w powiecie lipskim,
 - gminy Gózd, Jastrzębia, Jedlnia Letnisko, Pionki z miastem Pionki, Skaryszew, Jedlińsk, Przytyk, Zakrzew, część gminy Iłża położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 9, część gminy Wolanów położona na północ od drogi nr 12 w powiecie radomskim,
 - gminy Bodzanów, Słubice, Wyszogród i Mała Wieś w powiecie płockim,
 - powiat nowodworski,
 - gminy Czerwińsk nad Wisłą, Naruszewo, Załuski w powiecie płońskim,
 - gminy: miasto Kobyłka, miasto Marki, miasto Ząbki, miasto Zielonka w powiecie wołomińskim,
 - gminy Borowie, Garwolin z miastem Garwolin, Miastków Kościelny, Parysów, Pilawa, część gminy Wilga położona na północ od linii wyznaczonej przez rzekę Wilga biegnącą od wschodniej granicy gminy do ujścia do rzeki Wisły, część gminy Górzno położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę łączącą miejscowości Łąki i Górzno biegnącą od wschodniej granicy gminy, następnie od miejscowości Górzno na północ od drogi nr 1328W biegnącej do drogi nr 17, a następnie na północ od linii wyznaczonej przez drogę biegnącą
 - od drogi nr 17 do zachodniej granicy gminy przez miejscowości Józefów i Kobyła Wola w powiecie garwolińskim,
 - gminy Boguty – Pianki, Zaręby Kościelne, Nur i część gminy Małkinia Górna położona na południe od rzeki Brok w powiecie ostrowskim,
 - gminy Chlewiska i Szydłowiec w powiecie szydłowieckim,
 - gminy Cegłów, Dębe Wielkie, Halinów, Latowicz, Mińsk Mazowiecki i miasto Mińsk Mazowiecki, Mrozy, Siennica, miasto Sulejówkę w powiecie mińskim,
 - powiat otwocki,
 - powiat warszawski zachodni,
 - powiat legionowski,
 - powiat piaseczyński,
 - powiat pruszkowski,
 - powiat grójecki,
 - powiat grodziski,
 - powiat żyrardowski,
 - powiat białobrzegi,
 - powiat przysuski,
 - powiat miejski Warszawa,
- w województwie lubelskim:
- powiat bialski,
 - powiat miejski Biała Podlaska,
 - gminy Batorz, Godziszów, Janów Lubelski, Modliborzyce i Potok Wielki w powiecie janowskim,
 - gminy Janowiec, Kazimierz Dolny, Końskowola, Kurów, Markuszów, Nałęczów, Puławy z miastem Puławy, Wąwolnica i Żyrzyn w powiecie puławskim,
 - gminy Nowodwór, miasto Dęblin i część gminy Ryki położona na południe od linii wyznaczonej przez linię kolejową powiecie ryckim,
 - gminy Adamów, Krzywdą, Stoczek Łukowski z miastem Stoczek Łukowski, Wola Mysłowska, Trzebieszów, Stanin, Wojcieszków, gmina wiejska Łuków i miasto Łuków w powiecie łukowskim,

- powiat lubelski,
 - powiat miejski Lublin,
 - gminy Niedźwiada, Ostrówek, Ostrów Lubelski, Serniki, Uścimów i Lubartów z miastem Lubartów w powiecie lubartowskim,
 - powiat łęczyński,
 - powiat świdnicki,
 - gminy Fajstławice, Gorzków, Izbica, Krasnystaw z miastem Krasnystaw, Kraśniczyn, Łopiennik Górny, Siennica Różana i część gminy Żółkiewka położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 842 w powiecie krasnostawskim,
 - gminy Chełm, Ruda – Huta, Sawin, Rejowiec, Rejowiec Fabryczny z miastem Rejowiec Fabryczny, Siedliszcze, Wierzbica, Żmudź, Dorohusk, Dubienka, Kamień, Leśniowice, Wojsławice w powiecie chełmskim,
 - powiat miejski Chełm,
 - powiat kraśnicki,
 - powiat opolski,
 - powiat parczewski,
 - powiat włodawski,
 - powiat radzyński,
 - powiat miejski Zamość,
 - gminy Sitno, Skierbieszów, Stary Zamość, Zamość w powiecie zamojskim
- w województwie podkarpackim:
- powiat stalowowolski,
 - gminy Oleszyce, Lubaczów z miastem Lubaczów, Wielkie Oczy w powiecie lubaczowskim,
 - część gminy Kamień położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 19, część gminy Sokołów Małopolski położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 875 w powiecie rzeszowskim,
 - gminy Cmolas i Majdan Królewski w powiecie kolbuszowskim,
 - gminy Grodzisko Dolne, część gminy wiejskiej Leżajsk położona na południe od miasta Leżajsk oraz na zachód od linii wyznaczonej przez rzekę San, w powiecie leżańskim,
 - gmina Jarocin, część gminy Harasiuki położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 1048 R, część gminy Ulanów położona na północ od linii wyznaczonej przez rzekę Tanew, część gminy Nisko położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 19 oraz na północ od linii wyznaczonej przez linię kolejową biegnącą od wschodniej granicy gminy do skrzyżowania z drogą nr 19, część gminy Jeżowe położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 19 w powiecie niżańskim,
 - powiat tarnobrzeski,
 - część gminy wiejskiej Przeworsk położona na zachód od miasta Przeworsk i na zachód od linii wyznaczonej przez autostradę A4 biegnącą od granicy z gminą Trynca do granicy miasta Przeworsk, część gminy Zarzecze położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 1594R biegnącą od północnej granicy gminy do miejscowości Zarzecze oraz na południe od linii wyznaczonej przez drogi nr 1617R oraz 1619R biegnącą do południowej granicy gminy oraz na północ od linii wyznaczonej przez rzekę Mlecza w powiecie przeworskim,
- w województwie pomorskim:
- gminy Dzierżgoń i Stary Dzierżgoń w powiecie sztumskim,
 - gmina Stare Pole w powiecie malborskim,
 - gminy Stegny, Sztutowo i część gminy Nowy Dwór Gdański położona na północny - wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 55 biegnącą od

- południowej granicy gminy do skrzyżowania z drogą nr 7, następnie przez drogę nr 7 i S7 biegnącą do zachodniej granicy gminy w powiecie nowodworskim,

w województwie świętokrzyskim:

- gmina Tarłów i część gminy Ożarów położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 74 w powiecie opatowskim,
- część gminy Brody położona na zachód od linii kolejowej biegnącej od miejscowości Marcule i od północnej granicy gminy przez miejscowości Klepacze i Karczma Kunowska do południowej granicy gminy oraz na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 9 i na północny - wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 0618T biegnącą od północnej granicy gminy do skrzyżowania w miejscowości Lipie oraz przez drogę biegnącą od miejscowości Lipie do wschodniej granicy gminy i część gminy Mirzec położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 744 biegnącą od południowej granicy gminy do miejscowości Tychów Stary a następnie przez drogę nr 0566T biegnącą od miejscowości Tychów Stary w kierunku północno - wschodnim do granicy gminy w powiecie starachowickim,
- gmina Gowarczów, część gminy Końskie położona na wschód od linii kolejowej, część gminy Stąporków położona na północ od linii kolejowej w powiecie koneckim,

w województwie lubuskim:

- powiat wschowski,
- gmina Kostrzyn nad Odrą i część gminy Witnica położona na południowy zachód od drogi biegnącej od zachodniej granicy gminy od miejscowości Krześnica, przez miejscowości Kamień Wielki - Mościce - Witnica - Kłopotowo do południowej granicy gminy w powiecie gorzowskim,
- gminy Gubin z miastem Gubin, Maszewo i część gminy Bytnica położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 1157F w powiecie krośnieńskim,
- powiat ślubicki,
- gminy Słońsk, Sulęcín i Torzym w powiecie sulęcińskim,
- gminy Bledzew i Międzyrzecz w powiecie międzyrzeckim,
- gminy Kolsko, część gminy Kozuchów położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę 283 biegnącą od wschodniej granicy gminy do skrzyżowania z drogą nr 290 i na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 290 biegnącej od miasta Międzybóże do zachodniej granicy gminy, część gminy Bytom Odrzański położona na północny zachód od linii wyznaczonej przez drogi nr 293 i 326, część gminy Nowe Miasteczko położona na zachód od linii wyznaczonych przez drogi 293 i 328, część gminy Siedlisko położona na północny zachód od linii wyznaczonej przez drogę biegnącą od rzeki Odry przy południowej granicy gminy do drogi nr 326 łączącej się z drogą nr 325 biegnącą w kierunku miejscowości Różanówka do skrzyżowania z drogą nr 321 biegnącą od tego skrzyżowania w kierunku miejscowości Bielawy, a następnie przedłużoną przez drogę przeciwpożarową biegnącą od drogi nr 321 w miejscowości Bielawy do granicy gminy w powiecie nowosolskim,
- gminy Nowogród Bobrzański, Trzebiechów, część gminy Bojadła położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 278 biegnącą od wschodniej granicy gminy do skrzyżowania z drogą nr 282 i na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 282 biegnącej od miasta Bojadła do zachodniej granicy gminy, część gminy Sulechów położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr S3 oraz na południe od linii wyznaczonej przez drogę łączącą miejscowości Kępsko - Buków biegnącą od zachodniej granicy gminy do miejscowości Buków, a następnie na wschód od linii wyznaczonej przez drogę łączącą miejscowości Buków - Miłkowo biegnącą od miejscowości Buków do północnej granicy gminy w powiecie zielonogórskim,
- powiat żarski,
- gminy Brzeźnica, Iłowa, Małomice, Szprotawa, Wymiarki, Żagań, miasto Żagań, miasto Gozdnicza, część gminy Niegosławice położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 328 w powiecie żagańskim,
- gmina Łagów, część gminy Lubrza położona na północ od linii wyznaczonej przez autostradę A2 i część gminy Świebodzin położona na północ od linii wyznaczonej przez autostradę A2w powiecie świebodzińskim,

w województwie dolnośląskim:

- gmina Pęcław, część gminy Kotla położona na północ od linii wyznaczonej przez rzekę Krzycki Rów, część gminy wiejskiej Głogów położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogi nr 12, 319 oraz 329, część miasta Głogów położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 12 w powiecie głogowskim,
- gminy Grębocice i Polkowice w powiecie polkowickim,
- gmina Rudna w powiecie lubińskim,
- część gminy Niechlów położona na południowy – zachód od linii wyznaczonej przez rzekę Barycz, część gminy Jemielno położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 323 w powiecie górowskim,

w województwie wielkopolskim:

- gminy Przemęt i Wolsztyn w powiecie wolsztyńskim,
- gmina Wielichowo część gminy Kamieniec położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 308 i część gminy Rakoniewice położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 305 w powiecie grodziskim,
- gminy Wijewo, Włoszakowice, część gminy Lipno położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr S5 i część gminy Świąciechowa położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 12 oraz na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr S5 w powiecie leszczyńskim,
- część gminy Śmigiel położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr S5, w powiecie kościańskim,
- powiat obornicki,
- część gminy Połajewo na położona na południe od drogi łączącej miejscowości Chraplewo, Tarnówko-Boruszyn, Krosin, Jakubowo, Połajewo - ul. Ryczywolska do północno-wschodniej granicy gminy w powiecie czarnkowsko-trzcianeckim,
- gmina Suchy Las, część gminy wiejskiej Murowana Goślina położona na północ od linii kolejowej biegnącej od północnej granicy miasta Murowana Goślina do północno-wschodniej granicy gminy oraz część gminy Rokietnica położona na północ i na wschód od linii kolejowej biegnącej od północnej
- granicy gminy w miejscowości Krzyszkowo do południowej granicy gminy w miejscowości Kiekrz w powiecie poznańskim,
- gmina Pniewy, część gminy Duszniki położona na północny – zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 306 biegnącą od północnej granicy gminy do miejscowości Duszniki, a następnie na północ od linii wyznaczonej przez ul. Niewierską oraz drogę biegnącą przez miejscowość Niewierz do zachodniej granicy gminy, część gminy Ostroróg położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 186 i 184 biegnące od granicy gminy do miejscowości Ostroróg, a następnie od miejscowości Ostroróg przez miejscowości Piaskowo – Rudki do południowej granicy gminy, część gminy Wronki położona na południe od linii wyznaczonej przez drogi nr 182 i 186, część gminy Szamotuły położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 306 oraz na wschód od wschodniej granicy miasta Szamotuły i na północ od linii kolejowej biegnącej od południowej granicy miasta Szamotuły do południowo-wschodniej granicy gminy oraz część gminy Obrzycko położona na wschód od drogi nr 185 łączącej miejscowości Gaj Mały, Słapanowo i Obrzycko do północnej granicy miasta Obrzycko, a następnie na wschód od drogi przebiegającej przez miejscowość Chraplewo w powiecie szamotulskim,
- część gminy Sieraków położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 186 biegnącą od południowej granicy gminy do miejscowości Lutomek, a następnie na wschód od linii wyznaczonej przez drogę biegnącą od skrzyżowania z drogą nr 186 w miejscowości Lutomek biegnącą do skrzyżowania z ul. Leśną w miejscowości Lutom i dalej na wschód od ul. Leśnej biegnącej do wschodniej granicy gminy, część gminy Kwilcz położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 186 biegnącą od północnej granicy gminy do skrzyżowania z drogą nr 24, następnie na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 24 biegnącą od skrzyżowania z drogą nr 186 do skrzyżowania z drogą w miejscowości Pólko, i dalej na wschód od linii wyznaczonej przez drogę biegnącą od miejscowości Pólko przez miejscowość Wituchowo do południowej granicy gminy w powiecie międzychodzkiem

w województwie łódzkim:

- gminy Białaczów, Drzewica, Opoczno i Poświętne w powiecie opoczyńskim,
- gminy Biała Rawska, Regnów i Sadkowiec w powiecie rawskim,
- gmina Kowiesy w powiecie skierniewickim,

w województwie zachodniopomorskim:

- gmina Boleszkowice i część gminy Dębno położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 126 biegnącą od zachodniej granicy gminy do skrzyżowania z drogą nr 23 w miejscowości Dębno, następnie na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 23 do skrzyżowania z ul. Jana Pawła II w miejscowości Cychry, następnie na południe od ul. Jana Pawła II do skrzyżowania z ul. Ogrodową i dalej na południe od linii wyznaczonej przez ul. Ogrodową, której przedłużenie biegnie do wschodniej granicy gminy w powiecie myśliborskim,
- gminy Mieszkowice, Moryń, część gminy Cedynia położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 124 biegnącą od zachodniej granicy gminy do miasta Cedynia, a następnie na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 125 biegnącą od miasta Cedynia do wschodniej granicy gminy w powiecie gryfińskim.

8. Slovakia

Šios II apribojimū taikymo zonos Slovakijoje:

- the whole district of Gelnica,
- the whole district of Spišská Nová Ves,
- the whole district of Levoča,
- in the whole district of Michalovce,
- the whole district of Košice-okolie,
- the whole district of Rožnava,
- the whole city of Košice,
- the whole district of Sobrance,
- in the district of Vranov nad Topľou, the whole municipalities of Zámutov, Rudlov, Jusková Voľa, Banské, Cabov, Davidov, Kamenná Poruba, Vechec, Čaklov, Sol', Komárany, Čičava, Nižný Kručov, Vranov nad Topľou, Sačurov, Sečovská Polianka, Dlhé Klčovo, Nižný Hrušov, Poša, Nižný Hrabovec, Hencovce, Kučín, Majerovce, Sedliská, Kladzany and Tovarnianska Polianka, Herrmanovce nad Topľou, Petrovce, Pavlovce, Hanušovce nad Topľou, Medzianky, Radvanovce, Babie, Vlača, Ďurďoš, Prosačov, Remeniny,
- Skrabské, Bystré, Petkovce, Michalok, Vyšný Žipov, Čierne nad Topľou, Zlatník, Hlinné, Jastrabie nad Topľou, Merník, Ondavské Maťasovce, Tovarné,
- in the district of Humenné the whole municipalities of Hudcovce, Brekov, Jasenov, Ptičie, Chlmec, Porúbka,
- the whole district of Prešov,
- in the whole district of Sabinov,
- in the district of Svidník, the whole municipalities of Dukovce, Želmanovce, Kuková, Kalnište, Lužany pri Ondave, Lúčka, Giraltovec, Kračúnovce, Železník, Kobylnice, Mičakovce,
- the whole district of Bardejov,
- in the district of Stará Ľubovňa, the whole municipalities of Kyjov, Pusté Pole, Šarišské Jastrabie, Čirč, Ruská Voľa nad Popradom, Obručné, Vislanka, Ďurková, Plaveč, Ľubotín, Orlov,

- the whole district of Revúca,
- the whole district of Rimavská Sobota,
- in the district of Veľký Krtíš, the whole municipalities of Ľuborietka, Muľa, Dolná Strehová, Závada, Pravica, Chrtany, Senné, Brusník, Horná Strehová, Slovenské Kľačany, Vieska, Veľký Lom, Suché Brezovo, Horné Strháre, Dolné Strháre, Modrý Kameň, Veľký Krtíš, Veľké Zlievce, Malé Zlievce, Veľké Stračiny, Malé Stračiny, Bušince, Čeláre, Gabušovce, Zombor, Olováry, Malý Krtíš, Nová Ves, Šuľa, Červeňany, Sucháň, Dačov Lom,
- the whole district of Lučenec,
- the whole district of Poltár
- in the district of Zvolen, the whole municipalities Lešť, Pliešovce
- in the district of Detva, the whole municipalities of Stará Huta, Víglašská Huta, Kalinka, Slatinské Lazy, Stožok, Klokoč, Víglaš, Detva,
- in the district of Krupina the whole municipalities of Senohrad, Horné Mladonice, Dolné Mladonice, Čekovce, Lackov.

III DALIS

1. Bulgarija

Šios III apribojimų taikymo zonos Bulgarijoje:

- the whole region of Gabrovo,
- the whole region of Lovech,
- the whole region of Montana,
- the Pleven region:
 - the whole municipality of Belene
 - the whole municipality of Gulyantzi
 - the whole municipality of Dolna Mitropolia
 - the whole municipality of Dolni Dabnik
 - the whole municipality of Iskar
 - the whole municipality of Knezha
 - the whole municipality of Nikopol
 - the whole municipality of Pordim
 - the whole municipality of Cherven bryag,
- the Ruse region:
 - the whole municipality of Dve mogili,
- the Shumen region:
 - the whole municipality of Veliki Preslav,
 - the whole municipality of Venetz,
 - the whole municipality of Varbitza,
 - the whole municipality of Kaolinovo,
 - the whole municipality of Novi pazar,
 - the whole municipality of Smyadovo,
 - the whole municipality of Hitrino,
- the Silistra region:
 - the whole municipality of Alfatar,
 - the whole municipality of Glavnitza,

- the whole municipality of Dulovo
- the whole municipality of Kaynardzha,
- the whole municipality of Tutrakan,
- the Sliven region:
 - the whole municipality of Kotel,
 - the whole municipality of Nova Zagora,
 - the whole municipality of Tvarditza,
- the Targovishte region:
 - the whole municipality of Antonovo,
 - the whole municipality of Omurtag,
 - the whole municipality of Opaka,
- the Vidin region,
 - the whole municipality of Belogradchik,
 - the whole municipality of Boynitza,
 - the whole municipality of Bregovo,
 - the whole municipality of Gramada,
 - the whole municipality of Dimovo,
 - the whole municipality of Kula,
 - the whole municipality of Makresh,
 - the whole municipality of Novo selo,
 - the whole municipality of Ruzhintzi,
 - the whole municipality of Chuprene,
- the Veliko Tarnovo region:
 - the whole municipality of Veliko Tarnovo,
 - the whole municipality of Gorna Oryahovitza,
 - the whole municipality of Elena,
 - the whole municipality of Zlataritza,
 - the whole municipality of Lyaskovetz,
 - the whole municipality of Pavlikeni,
 - the whole municipality of Polski Trambesh,
 - the whole municipality of Strazhitza,
 - the whole municipality of Suhindol,
- the whole region of Vratza,
- in Varna region:
 - the whole municipality of Avren,
 - the whole municipality of Beloslav,
 - the whole municipality of Byala,
 - the whole municipality of Dolni Chiflik,
 - the whole municipality of Devnya,
 - the whole municipality of Dalgopol,
 - the whole municipality of Provadia,
 - the whole municipality of Suvorovo,

- the whole municipality of Varna,
- the whole municipality of Vetrino,
- in Burgas region:
 - the whole municipality of Burgas,
 - the whole municipality of Kameno,
 - the whole municipality of Malko Tarnovo,
 - the whole municipality of Primorsko,
 - the whole municipality of Sozopol,
 - the whole municipality of Sredets,
 - the whole municipality of Tsarevo,
 - the whole municipality of Sungurlare,
 - the whole municipality of Ruen,
 - the whole municipality of Aytos.

2. Italija

Šios III apribojimų taikymo zonos Italijoje:

- tutto il territorio della Sardegna.

3. Latvija

Šios III apribojimų taikymo zonos Latvijoje:

- Aizputes novada Kalvenes pagasta daļa uz austrumiem no ceļa pie Vārtājas upes līdz autoceļam A9, uz ziemeļiem no autoceļa A9, uz austrumiem no autoceļa V1200, Kazdangas pagasta daļa uz austrumiem no ceļa V1200, P115, P117, V1296,
- Kuldīgas novada, Laidu pagasta daļa uz dienvidiem no autoceļa V1296,
- Skrundas novada Rudbāržu, Nīkrāces pagasts, Raņķu pagasta daļa uz dienvidiem no autoceļa V1272 līdz robežai ar Ventas upi, Skrundas pagasts (izņemot pagasta daļa no Skrundas uz ziemeļiem no autoceļa A9 un austrumiem no Ventas upes), Skrundas pilsēta,
- Vaiņodes novada Embūtes pagasta daļa uz ziemeļiem autoceļa P116, P106.

4. Lietuva

Šios III apribojimų taikymo zonos Lietuvoje:

- Jurbarko rajono savivaldybė: Seredžiaus ir Juodaičių seniūnijos,
- Kauno rajono savivaldybė: Čekiškės seniūnija, Babtų seniūnijos dalis į vakarus nuo kelio A1 ir Vilkijos apylinkių seniūnijos dalis į rytus nuo kelio Nr. 1907,
- Kėdainių rajono savivaldybė: Pernaravos seniūnija ir Josvainių seniūnijos pietvakarinė dalis tarp kelio Nr. 229 ir Nr. 2032,
- Plungės rajono savivaldybė: Alsėdžių, Babrungo, Paukštakių, Platelių ir Žemaičių Kalvarijos seniūnijos,
- Raseinių rajono savivaldybė: Ariogalos ir Ariogalos miesto seniūnijos,
- Skuodo rajono savivaldybės: Barstyčių, Notėnų ir Šačių seniūnijos.

5. Lenkija

Šios III apribojimų taikymo zonos Lenkijoje:

w województwie warmińsko-mazurskim:

- gminy Kiwity i Lidzbark Warmiński z miastem Lidzbark Warmiński w powiecie lidzbarskim,

— gminy Barczewo, Gietrzwałd, Jonkowo, Dywity, Dobre Miasto, Purda, Stawiguda, Świątki, część gminy Olsztynek położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr S51 biegnącą od wschodniej granicy gminy do miejscowości Ameryka oraz na wschód od linii wyznaczonej przez drogę biegnącą od skrzyżowania z drogą S51 do północnej granicy gminy, łączącej miejscowości Mańki – Mycyny – Ameryka w powiecie olsztyńskim,

— powiat miejski Olsztyn,

w województwie mazowieckim:

— gminy Łaskarzew z miastem Łaskarzew, Maciejowice, Sobolew, Trojanów, Żelechów, część gminy Wilga położona na południe od linii wyznaczonej przez rzekę Wilga biegnącą od wschodniej granicy gminy do ujścia do rzeki Wisły, część gminy Górzno położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę łączącą miejscowości Łąki i Górzno biegnącą od wschodniej granicy gminy, następnie od miejscowości Górzno na południe od drogi nr 1328W biegnącej do drogi nr 17, a następnie na południe od linii wyznaczonej przez drogę biegnącą od drogi nr 17 do zachodniej granicy gminy przez miejscowości Józefów i Kobyla Wola w powiecie garwolińskim,

— część gminy Iłża położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 9 w powiecie radomskim,

— gmina Kazanów w powiecie zwoleńskim,

— gminy Ciepeliów, Lipsko, Rzecznów i Sienno w powiecie lipskim,

w województwie lubelskim:

— powiat tomaszowski,

— gmina Białopole w powiecie chełmskim,

— gmina Rudnik i część gminy Żółkiewka położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 842 w powiecie krasnostawskim,

— gminy Adamów, Grabowiec, Komarów – Osada, Krasnobród, Łabunie, Miączyn, Nielisz, Radecznica, Sułów, Szczepieszyn, Zwierzyniec w powiecie zamojskim,

— powiat biłgorajski,

— powiat hrubieszowski,

— gminy Dzwola i Chrzanów w powiecie janowskim,

— gmina Serokomla w powiecie łukowskim,

— gminy Abramów, Kamionka, Michów, Firlej, Jeziorzany, Kock w powiecie lubartowskim,

— gminy Kłoczew, Stężycza, Ułęż i część gminy Ryki położona na północ od linii wyznaczonej przez linię kolejową w powiecie ryckim,

— gmina Baranów w powiecie puławskim,

w województwie podkarpackim:

— gminy Cieszanów, Horyniec – Zdrój, Narol i Stary Dzików w powiecie lubaczowskim,

— gminy Kuryłówka, Nowa Sarzyna, miasto Leżajsk, część gminy wiejskiej Leżajsk położona na północ od miasta Leżajsk oraz część gminy wiejskiej Leżajsk położona na wschód od linii wyznaczonej przez rzekę San, w powiecie leżańskim,

— gminy Krzeszów, Rudnik nad Sanem, część gminy Harasiuki położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 1048 R, część gminy Ulanów położona na południe od linii wyznaczonej przez rzekę Tanew, część gminy Nisko położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 19 oraz na południe od linii wyznaczonej przez linię kolejową biegnącą od wschodniej granicy gminy do skrzyżowania z drogą nr 19, część gminy Jeżowe położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 19 w powiecie niżańskim,

— gminy Chłopice, Jarosław z miastem Jarosław, Laszki, Wiązownica, Pawłosiów, Radymno z miastem Radymno, w powiecie jarosławskim,

— gmina Stubno w powiecie przemyskim,

- część gminy Kamień położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 19 w powiecie rzeszowskim,
- gminy Adamówka, Sieniawa, Tryńcza, miasto Przeworsk, część gminy wiejskiej Przeworsk położona na wschód od miasta Przeworsk i na wschód od linii wyznaczonej przez autostradę A4 biegnącą od granicy z gminą Tryńcza do granicy miasta Przeworsk, część gminy Zarzecze położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 1594R biegnącą od północnej granicy gminy do miejscowości Zarzecze oraz na północ od linii wyznaczonej przez drogi nr 1617R oraz 1619R biegnącą do południowej granicy gminy w powiecie przeworskim,

w województwie lubuskim:

- gminy Nowa Sól i miasto Nowa Sól, Otyń oraz część gminy Kozuchów położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 283 biegnącą od wschodniej granicy gminy do skrzyżowania z drogą nr 290 i na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 290 biegnącej od miasta Mirocin Dolny do zachodniej granicy gminy, część gminy Bytom Odrzański położona na południowy wschód od linii wyznaczonej przez drogi nr 293 i 326, część gminy Nowe Miasteczko położona na wschód od linii wyznaczonych przez drogi 293 i 328, część gminy Siedlisko położona na południowy wschód od linii wyznaczonej przez drogę biegnącą od rzeki Odry przy południowej granicy gminy do drogi nr 326 łączącej się z drogą nr 325 biegnącą w kierunku miejscowości Różanówka do skrzyżowania z drogą nr 321 biegnącą od tego skrzyżowania w kierunku miejscowości Bielawy, a następnie przedłużoną przez drogę przeciwpożarową biegnącą od drogi nr 321 w miejscowości Bielawy do granicy gminy w powiecie nowosolskim,
- gminy Babimost, Czerwieńsk, Kargowa, Świdnica, Zabór, część gminy Bojadła położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 278 biegnącą od wschodniej granicy gminy do skrzyżowania z drogą nr 282 i na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 282 biegnącej od miasta Bojadła do zachodniej granicy gminy i część gminy Sulechów położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr S3 oraz na północ od linii wyznaczonej przez
- drogę łączącą miejscowości Kępsko - Buków biegnącą od zachodniej granicy gminy do miejscowości Buków, a następnie na zachód od linii wyznaczonej przez drogę łączącą miejscowości Buków – Miłkowo biegnącą od miejscowości Buków do północnej granicy gminy w powiecie zielonogórskim,
- część gminy Niegosławice położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 328 w powiecie żagańskim,
- powiat miejski Zielona Góra,
- gminy Skąpe, Szczaniec, Zbąszynek , część gminy Lubrza położona na południe od linii wyznaczonej przez autostradę A2 i część gminy Świebodzin położona na południe od linii wyznaczonej przez autostradę A2 w powiecie świebodzińskim,
- gminy Bobrowice, Dąbie, Krosno Odrzańskie i część gminy Bytnica położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 1157F w powiecie krośnieńskim,
- część gminy Trzciel położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 92 w powiecie międzyrzeckim,

w województwie wielkopolskim:

- gmina Zbąszyń, część gminy Miedzichowo położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 92, część gminy Nowy Tomyśl położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 305 w powiecie nowotomyskim,
- gmina Siedlec w powiecie wolsztyńskim,
- część gminy Rakoniewice położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 305 w powiecie grodziskim,

w województwie dolnośląskim:

- gminy Jerzmanowa, Żukowice, część gminy Kotla położona na południe od linii wyznaczonej przez rzekę Krzycki Rów, część gminy wiejskiej Głogów położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogi nr 12, 319 oraz 329, część miasta Głogów położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 12 w powiecie głogowskim,
- gminy Gaworzycze, Radwanice i część gminy Przemków położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 12 w powiecie polkowickim,

w województwie świętokrzyskim:

- część gminy Brody położona na wschód od linii kolejowej biegnącej od miejscowości Marcule i od północnej granicy gminy przez miejscowości Klepacze i Karczma Kunowska do południowej granicy gminy w powiecie starachowickim.

6. Rumunija

Šios III apribojimų taikymo zonos Rumunijoje:

- Zona oraşului Bucureşti,
- Judeţul Constanţa,
- Judeţul Satu Mare,
- Judeţul Tulcea,
- Judeţul Bacău,
- Judeţul Bihor,
- Judeţul Bistriţa Năsăud,
- Judeţul Brăila,
- Judeţul Buzău,
- Judeţul Călăraşi,
- Judeţul Dâmboviţa,
- Judeţul Galaţi,
- Judeţul Giurgiu,
- Judeţul Ialomiţa,
- Judeţul Ilfov,
- Judeţul Prahova,
- Judeţul Sălaj,
- Judeţul Suceava
- Judeţul Vaslui,
- Judeţul Vrancea,
- Judeţul Teleorman,
- Judeţul Mehedinţi,
- Judeţul Gorj,
- Judeţul Argeş,
- Judeţul Olt,
- Judeţul Dolj,
- Judeţul Arad,
- Judeţul Timiş,
- Judeţul Covasna,
- Judeţul Braşov,
- Judeţul Botoşani,
- Judeţul Vâlcea,
- Judeţul Iaşi,
- Judeţul Hunedoara,
- Judeţul Alba,
- Judeţul Sibiu,

- Județul Caraș-Severin,
- Județul Neamț,
- Județul Harghita,
- Județul Mureș,
- Județul Cluj,
- Județul Maramureș.

7. **Slovakija**

Šios III apribojimų taikymo zonos Slovakijoje:

- the whole district of Trebišov.“
-

SPRENDIMAI

TARYBOS SPRENDIMAS (ES) 2021/812

2021 m. gegužės 10 d.

dėl pozicijos, kurios Europos Sąjungos vardu turi būti laikomasi Europos Sąjungos ir Europos atominės energijos bendrijos bei jų valstybių narių ir Gruzijos asociacijos susitarimu įsteigtame Asociacijos komitete prekybos klausimais ir Asociacijos taryboje, dėl palankios nuomonės dėl Gruzijos Vyriausybės patvirtinto išsamaus su viešaisiais pirkimais susijusių teisės aktų įgyvendinimo veiksmų plano ir dėl pripažinimo, kad to asociacijos susitarimo XVI-B priedo 1 etapas baigtas

EUROPOS SĄJUNGOS TARYBA,

atsižvelgdama į Sutartį dėl Europos Sąjungos veikimo, ypač į jos 207 straipsnio 4 dalies pirmą pastraipą kartu su 218 straipsnio 9 dalimi,

atsižvelgdama į Europos Komisijos pasiūlymą,

kadangi:

- (1) Europos Sąjungos ir Europos atominės energijos bendrijos bei jų valstybių narių ir Gruzijos asociacijos susitarimas ⁽¹⁾ (toliau – Susitarimas) buvo Sąjungos sudarytas Tarybos sprendimu (ES) 2016/838 ⁽²⁾ ir įsigaliojo 2016 m. liepos 1 d.
- (2) Susitarimo 145 straipsnio 1 dalyje nustatyta, kad Gruzija Asociacijos komitetui prekybos klausimais turi pateikti išsamų Gruzijos viešųjų pirkimų teisės aktų įgyvendinimo veiksmų planą, į kurį įtraukiami tvarkaraščiai ir etapai, kuriuose nurodomos visos su teisės aktų derinimu prie Sąjungos *acquis* susijusios reformos;
- (3) Susitarimo 145 straipsnio 2 dalyje nustatyta, kad Asociacijos komitetas prekybos klausimais turi pateikti palankią nuomonę, kad išsamus veiksmų planas taptų Gruzijos viešųjų pirkimų teisės aktų derinimo su Sąjungos viešųjų pirkimų *acquis*, įgyvendinimo orientaciniu dokumentu;
- (4) pagal Susitarimo 146 straipsnio 2 dalį derinimas su Sąjungos *acquis* turi būti vykdomas nuosekliais etapais, nustatytais Susitarimo XVI-B priedo tvarkaraštyje. Kiekvieno etapo įgyvendinimas turi būti vertinamas pagal Susitarimo 408 straipsnio 4 dalį sudaryto Asociacijos komiteto prekybos klausimais ir, jam pateikus palankų vertinimą, siejamas su abipusiu patekimu į rinką, kaip nustatyta Susitarimo XVI-B priede;
- (5) Asociacijos komitetas prekybos klausimais turi priimti sprendimą pagal ES ir Gruzijos asociacijos tarybos sprendimo Nr. 1/2014 ⁽³⁾ II priede nustatytą jos darbo tvarkos taisyklių 11 straipsnio 2 dalį ir pateikti nuomonę dėl Gruzijos Vyriausybės patvirtinto išsamaus veiksmų plano, taip pat įvertinti, ar baigtas Susitarimo XVI-B priede nustatytas Gruzijos teisės aktų derinimo su Sąjungos *acquis* 1 etapas. Gruzijos Vyriausybė tą veiksmų planą patvirtino 2016 m. kovo 31 d. Gruzijos Vyriausybės nutarimu Nr. 536 „Dėl planuojamų pokyčių viešųjų pirkimų srityje, numatytų laikantis išipareigojimų, priimtų pagal Gruzijos ir ES išsamios ir visapusiškos laisvosios prekybos erdvės (IVLPE) susitarimą“ patvirtinimo su pakeitimais, padarytais 2018 m. sausio 22 d. Gruzijos Vyriausybės nutarimu Nr. 154 ir 2020 m. birželio 12 d. Gruzijos Vyriausybės nutarimu Nr. 974;

⁽¹⁾ OL L 261, 2014 8 30, p. 4.

⁽²⁾ 2016 m. gegužės 23 d. Tarybos sprendimas (ES) 2016/838 dėl Europos Sąjungos ir Europos atominės energijos bendrijos bei jų valstybių narių ir Gruzijos asociacijos susitarimo sudarymo Europos Sąjungos vardu (OL L 141, 2016 5 28, p. 26).

⁽³⁾ 2014 m. lapkričio 17 d. ES ir Gruzijos asociacijos tarybos sprendimas Nr. 1/2014, kuriuo priimamos Asociacijos tarybos ir Asociacijos komiteto bei pakomitečių darbo tvarkos taisyklės [2015/2261] (OL L 321, 2015 12 5, p. 60).

- (6) pripažinus, kad baigtas 1 etapas, kaip numatyta Susitarimo XVI-B priede, pagal ES ir Gruzijos asociacijos tarybos sprendimo Nr. 1/2014 I priede nustatytą jos darbo tvarkos taisyklių 11 straipsnio 2 dalį Asociacijos taryba priima sprendimą dėl centrinės valdžios institucijoms tiekiamų prekių abipusio patekimo į rinką pagal Susitarimo XVI-B priedą;
- (7) tikslinga nustatyti poziciją, kurios turi būti laikomasi Sąjungos vardu Asociacijos komitete prekybos klausimais ir Asociacijos taryboje, nes numatomi sprendimai bus privalomi Sąjungai,

PRIĖMĖ ŠĮ SPRENDIMĄ:

1 straipsnis

Pozicija, kurios turi būti laikomasi Sąjungos vardu Asociacijos komitete prekybos klausimais, dėl Gruzijos Vyriausybės patvirtinto išsamaus veiksmų plano ir dėl Susitarimo XVI-B priede nustatyto 1 etapo baigimo, grindžiama Asociacijos komiteto prekybos klausimais sprendimo projektu ⁽⁴⁾.

2 straipsnis

Pozicija, kurios turi būti laikomasi Sąjungos vardu Asociacijos taryboje, dėl abipusio patekimo į rinką pagal Susitarimo XVI-B priedą grindžiama Asociacijos tarybos sprendimo projektu ⁽⁴⁾.

3 straipsnis

Šis sprendimas įsigalioja jo priėmimo dieną.

Priimta Briuselyje 2021 m. gegužės 10 d.

Tarybos vardu

Pirmininkas

J. BORRELL FONTELLES

⁽⁴⁾ Žr. dokumentą ST 7791/21 (<http://register.consilium.europa.eu>).

TARYBOS SPRENDIMAS (BUSP) 2021/813**2021 m. gegužės 20 d.****kuriuo iš dalies keičiamas Sprendimas 2014/486/BUSP dėl Europos Sąjungos patariamąsios misijos
civilinės saugumo sektoriaus reformos srityje Ukrainoje (EUAM Ukraine)**

EUROPOS SĄJUNGOS TARYBA,

atsižvelgdama į Europos Sąjungos sutartį, ypač į jos 42 straipsnio 4 dalį ir 43 straipsnio 2 dalį,

atsižvelgdama į Sąjungos vyriausiojo įgaliotinio užsienio reikalams ir saugumo politikai pasiūlymą,

kadangi:

- (1) 2014 m. liepos 22 d. Taryba priėmė Sprendimą 2014/486/BUSP dėl Europos Sąjungos patariamąsios misijos civilinės saugumo sektoriaus reformos srityje Ukrainoje (EUAM Ukraine) ⁽¹⁾;
- (2) 2019 m. gegužės 13 d. Taryba priėmė Sprendimą (BUSP) 2019/761 ⁽²⁾, kuriuo EUAM Ukraine įgaliojimai buvo pratęsti iki 2021 m. gegužės 31 d.;
- (3) atlikdamas EUAM Ukraine strateginę peržiūrą Politinis ir saugumo komitetas susitarė, kad EUAM Ukraine turėtų būti pratęsta iki 2024 m. gegužės 31 d. ir kad po dvejų metų turėtų būti atliktas strateginis vertinimas, daugiausia dėmesio skiriant politinio aspekto raidai;
- (4) todėl Sprendimo 2014/486/BUSP galiojimas turėtų būti pratęstas iki 2024 m. gegužės 31 d.;
- (5) EUAM Ukraine bus vykdoma tokiomis aplinkybėmis, kurios gali pablogėti ir galėtų kliudyti pasiekti Sutarties 21 straipsnyje nustatytus Sąjungos išorės veiksmų tikslus,

PRIĖMĖ ŠĮ SPRENDIMĄ:

1 straipsnis

Sprendimas 2014/486/BUSP iš dalies keičiamas taip:

- 1) 14 straipsnio 1 dalis papildoma šia pastraipa:

„Orientacinė finansavimo suma, skirta su EUAM Ukraine susijusioms išlaidoms 2021 m. birželio 1 d.–2024 m. gegužės 31 d. laikotarpiu padengti, yra 88 500 000 EUR.“;

- 2) 18 straipsnis pakeičiamas taip:

„18 straipsnis

Strateginė peržiūra

EUAM Ukraine strateginis vertinimas atliekamas po 2023 m. gegužės 31 d., daugiausia dėmesio skiriant politinio aspekto raidai.“;

- 3) 19 straipsnio antra pastraipa pakeičiama taip:

„Jis taikomas iki 2024 m. gegužės 31 d.“.

⁽¹⁾ OL L 217, 2014 7 23, p. 42.

⁽²⁾ 2019 m. gegužės 13 d. Tarybos sprendimas (BUSP) 2019/761, kuriuo iš dalies keičiamas Sprendimas 2014/486/BUSP dėl Europos Sąjungos patariamąsios misijos civilinės saugumo sektoriaus reformos srityje Ukrainoje (EUAM Ukraine) (OL L 125, 2019 5 14, p. 16).

2 straipsnis

Šis sprendimas įsigalioja jo priėmimo dieną.

Priimta Briuselyje 2021 m. gegužės 20 d.

Tarybos vardu
Pirmininkas
A. SANTOS SILVA

TARYBOS SPRENDIMAS (BUSP) 2021/814**2021 m. gegužės 20 d.****kuriuo iš dalies keičiamas Sprendimas (BUSP) 2017/915 dėl Sąjungos informavimo veiklos remiant Sutarties dėl prekybos ginklais įgyvendinimą**

EUROPOS SĄJUNGOS TARYBA,

atsižvelgdama į Europos Sąjungos sutartį, ypač į jos 28 straipsnio 1 dalį ir 31 straipsnio 1 dalį,

atsižvelgdama į Sąjungos vyriausiojo įgaliojimo užsienio reikalams ir saugumo politikai pasiūlymą,

kadangi:

- (1) 2017 m. gegužės 29 d. Taryba priėmė Sprendimą (BUSP) 2017/915 ⁽¹⁾;
- (2) 2020 m. liepos 30 d. Taryba priėmė Sprendimą (BUSP) 2020/1134 ⁽²⁾, kuriuo iš dalies keičiamas Sprendimas (BUSP) 2017/915 ir iki 2021 m. birželio 30 d. pratęsimas jo 1 straipsnyje nurodytos veiklos įgyvendinimo laikotarpis;
- (3) vykdydamos savo kaip įgyvendinančiųjų agentūrų įgaliojimus, Vokietijos federalinė ekonomikos reikalų ir eksporto kontrolės tarnyba (vok. *Bundesamt für Wirtschaft und Ausfuhrkontrolle*) ir „Expertise France“ dėl besitęsiančių iššūkių, kylančių dėl COVID-19 pandemijos, atitinkamai 2021 m. kovo 31 d. ir 2021 m. balandžio 6 d. Sąjungos paprašė leisti antrą kartą pratęsti Tarybos sprendimo (BUSP) 2017/915 įgyvendinimą iki 2022 m. sausio 31 d.;
- (4) Sprendimo (BUSP) 2017/915 1 straipsnyje nurodytos veiklos tęsimas neturi jokios įtakos finansiniams ištekliams iki 2022 m. sausio 31 d.,

PRIĖMĖ ŠĮ SPRENDIMĄ:

1 straipsnis

Sprendimo (BUSP) 2017/915 5 straipsnis pakeičiamas taip:

„5 straipsnis

Šis sprendimas įsigalioja jo priėmimo dieną.

Jis nustoja galioti 2022 m. sausio 31 d.“

2 straipsnis

Šis sprendimas įsigalioja jo priėmimo dieną.

Priimta Briuselyje 2021 m. gegužės 20 d.

*Tarybos vardu**Pirmininkas*

A. SANTOS SILVA

⁽¹⁾ 2017 m. gegužės 29 d. Tarybos sprendimas (BUSP) 2017/915 dėl Sąjungos informavimo veiklos remiant Sutarties dėl prekybos ginklais įgyvendinimą (OL L 139, 2017 5 30, p. 38).

⁽²⁾ 2020 m. liepos 30 d. Tarybos sprendimas (BUSP) 2020/1134, kuriuo iš dalies keičiamas Sprendimas (BUSP) 2017/915 dėl Sąjungos informavimo veiklos remiant Sutarties dėl prekybos ginklais įgyvendinimą (OL L 247, 2020 7 31, p. 24).

TARYBOS ĮGYVENDINIMO SPRENDIMAS (BUSP) 2021/815**2021 m. gegužės 20 d.****kuriuo įgyvendinamas Sprendimas 2014/450/BUSP dėl ribojamųjų priemonių atsižvelgiant į padėtį Sudane**

EUROPOS SĄJUNGOS TARYBA,

atsižvelgdama į Europos Sąjungos sutartį, ypač į jos 31 straipsnio 2 dalį,

atsižvelgdama į 2014 m. liepos 10 d. Tarybos sprendimą 2014/450/BUSP dėl ribojamųjų priemonių atsižvelgiant į padėtį Sudane, kuriuo panaikinamas Sprendimas 2011/423/BUSP, ⁽¹⁾ ypač į jo 6 straipsnį,

atsižvelgdama į Sąjungos vyriausiojo įgaliotinio užsienio reikalams ir saugumo politikai pasiūlymą,

kadangi:

- (1) 2014 m. liepos 10 d. Taryba priėmė Sprendimą 2014/450/BUSP;
- (2) 2021 m. kovo 5 d. Jungtinių Tautų Saugumo Tarybos (toliau – JT ST) komitetas, įsteigtas pagal JT ST rezoliuciją 1591 (2005), patvirtino vieno asmens išbraukimą iš asmenų ir subjektų, kuriems taikomos ribojamosios priemonės, sąrašo;
- (3) todėl Sprendimo 2014/450/BUSP priedas turėtų būti atitinkamai iš dalies pakeistas,

PRIĖMĖ ŠĮ SPRENDIMĄ:

1 straipsnis

Sprendimo 2014/450/BUSP priedas iš dalies keičiamas, kaip išdėstyta šio sprendimo priede.

*2 straipsnis*Šis sprendimas įsigalioja jo paskelbimo *Europos Sąjungos oficialiajame leidinyje* dieną.

Priimta Briuselyje 2021 m. gegužės 20 d.

Tarybos vardu
Pirmininkas
A. SANTOS SILVA

⁽¹⁾ OL L 203, 2014 7 11, p. 106.

PRIEDAS

Sprendimo 2014/450/BUSP priede pateiktame sąraše išbraukiamas įrašas, susijęs su šiuo asmeniu:

3. **SHAREIF, Adam.**

ISSN 1977-0723 (elektroninis leidimas)
ISSN 1725-5120 (popierinis leidimas)