

Този документ е средство за документиране и не обвързва институциите

- **V**      **ДИРЕКТИВА 2001/82/ЕО НА ЕВРОПЕЙСКИЯ ПАРЛАМЕНТ И НА СЪВЕТА**  
                  **от 6 ноември 2001 година**  
                  **относно кодекса на Общността за ветеринарните лекарствени продукти**  
                  (ОВ L 311, 28.11.2001 г., стр. 1)

Изменена със:

		Официален вестник		
		№	страница	дата
► <b><u>M1</u></b>	Директива 2004/28/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 31 март 2004 година	L 136	58	30.4.2004 г.
► <b><u>M2</u></b>	Директива 2009/9/ЕО на Комисията от 10 февруари 2009 година	L 44	10	14.2.2009 г.



**ДИРЕКТИВА 2001/82/ЕО НА ЕВРОПЕЙСКИЯ ПАРЛАМЕНТ  
И НА СЪВЕТА**

от 6 ноември 2001 година

относно кодекса на Общността за ветеринарните лекарствени  
продукти

ЕВРОПЕЙСКИЯТ ПАРЛАМЕНТ И СЪВЕТЪТ НА ЕВРОПЕЙСКИЯ  
СЪЮЗ,

като взеха предвид Договора за създаването на Европейската  
общност, и по-специално член 95 от него,

като взеха предвид предложението на Комисията,

като взеха предвид становището на Икономическия и социален  
комитет <sup>(1)</sup>,

в съответствие с процедурата, посочена в член 251 от Договора <sup>(2)</sup>,

като имат предвид, че:

- (1) Директива 81/851/ЕИО на Съвета от 28 септември 1981 г. за сближаване на законодателството на държавите-членки относно ветеринарните лекарствени продукти <sup>(3)</sup>, Директива 81/852/ЕИО на Съвета от 28 септември 1981 г. за сближаване на законодателството на държавите-членки относно аналитичните, фармакотоксикологични и клинични стандарти и протоколи за изпитване на ветеринарни лекарствени продукти <sup>(4)</sup>, Директива 90/677/ЕИО на Съвета от 13 декември 1990 г., която разширява приложното поле на Директива 81/851/ЕИО за сближаване на законодателството на държавите-членки относно ветеринарните лекарствени продукти и определя допълнителни разпоредби за имунологичните ветеринарни лекарствени продукти <sup>(5)</sup>, и Директива 92/74/ЕИО на Съвета от 22 септември 1992 г., която разширява приложното поле на Директива 81/851/ЕИО за сближаване на законите, подзаконовите и административните разпоредби относно ветеринарните лекарствени продукти, и която определя допълнителни разпоредби за хомеопатичните ветеринарни лекарствени продукти <sup>(6)</sup>, са били често и в значителна степен изменяни и допълвани; в интерес на яснотата и рационалността, посочените директиви следва да се кодифицират чрез събирането им в единен текст.
- (2) Основната цел на всички правила за производство и разпространение на ветеринарни лекарствени продукти трябва да бъде опазването за общественото здраве.
- (3) Въпреки това, тази цел трябва да бъде постигната по начини, които няма да възпрепятстват развитието на промишлеността и търговията с лекарствени продукти в рамките на Общността.
- (4) Доколкото държавите-членки вече имат някои закони, подзаконови или административни разпоредби, които уреждат ветеринарните лекарствени продукти, тези разпоредби се различават по съществени принципи. Това води до възпрепятстване на търговията с лекарствени

<sup>(1)</sup> ОВ С 75, 15.3.2000 г., стр. 11.

<sup>(2)</sup> Становище на Европейския парламент от 3 юли 2001 г. (все още непубликувано в *Официален вестник*) и Решение на Съвета от 27 септември 2001 г.

<sup>(3)</sup> ОВ L 317, 6.11.1981 г., стр. 1. Директива, последно изменена с Директива 2000/37/ЕО на Комисията (ОВ L 139, 10.6.2000 г., стр. 25).

<sup>(4)</sup> ОВ L 317, 6.11.1981 г., стр. 16. Директивата, последно изменена с Директива 1999/104/ЕО на Комисията (ОВ L 3, 6.1.2000 г., стр. 18).

<sup>(5)</sup> ОВ L 373, 31.12.1990 г., стр. 26.

<sup>(6)</sup> ОВ L 297, 13.10.1992 г., стр. 12.

## ▼B

продукти в Общността, като влияе пряко върху функционирането на вътрешния пазар.

- (5) Такива пречки трябва съответно да бъдат премахнати; като имат предвид, че това води до сближаване на релевантните разпоредби.
- (6) Необходимо е, от гледна точка на общественото здраве и свободното движение на ветеринарни лекарствени продукти, компетентните органи да разполагат с всякаква полезна информация за разрешените ветеринарни лекарствени продукти под формата на одобрени резюмета на характеристиките на продуктите.
- (7) С изключение на тези лекарствени продукти, които подлежат на централизирана процедура на Общността за разрешаване, предвидена от Регламент (ЕИО) № 2309/93 на Съвета от 22 юли 1993 г., определящ процедурите на Общността за разрешаването и надзора върху лекарствени продукти за хуманна и ветеринарна употреба и създаването на Европейска агенция за оценка на лекарствените продукти<sup>(1)</sup>, разрешителното за пускане на пазара в една държава-членка трябва да бъде признато от компетентните органи в другите държави-членки, освен ако съществуват сериозни основания да се предполага, че разрешаването на съответния ветеринарен лекарствен продукт може да представлява риск за човешкото здраве или за здравето на животните, или за околната среда; в случай на разногласие между държавите-членки за качеството, безопасността или ефикасността на лекарствения продукт, следва да се извърши научна оценка на въпроса на равнище на Общността, която да доведе до единно решение, по спорните точки, обединяващо заинтересованите държави-членки. Това решение, следва да се приеме по бърза процедура, осигуряваща тясно сътрудничество между Комисията и държавите-членки.
- (8) За тази цел, следва да бъде създаден Комитет по ветеринарните лекарствени продукти, в съответствие с Европейската агенция за оценка на лекарствените продукти, създадена в горепосочения Регламент (ЕИО) № 2309/93.
- (9) Настоящата директива представлява важен етап в осъществяването на целта за свободно движение на ветеринарни лекарствени продукти. Въпреки това, за тази цел ще са необходими нови мерки, в светлината на натрупания опит, — и специално в рамките на Комитета по ветеринарни лекарствени продукти — за премахване на оставащите пречки пред свободното движение.
- (10) Медикаментозните фуражи не попадат в обхвата на настоящата директива. Въпреки това е необходимо, както за общественото здраве така и по икономически причини, да се забрани употребата на неразрешени лекарствени продукти при производството на лечебни животински храни.
- (11) Понятията за вредност и терапевтична ефикасност могат да се разглеждат единствено във взаимовръзка и имат само относително значение, в зависимост от прогреса на научните познания и употребата, за която е предназначен лекарствения продукт. Подробностите и документите, които трябва да придружават заявлението за разрешително за пускане на пазара, трябва да докажат, че благодарение на ефикасността ползите надделяват над потенциалните рискове. Ако не успее да докаже това, заявлението трябва да бъде отхвърлено.

<sup>(1)</sup> ОВ L 214, 24.8.1993 г., стр. 1. Регламент изменен с Регламент (ЕО) № 649/98 на Комисията (ОВ L 88, 24.3.1998 г., стр. 7).

**▼B**

- (12) Разрешително за пускане на пазара следва да бъде отказвано, когато лекарственият продукт няма терапевтичен ефект или когато няма достатъчно доказателства за този ефект. Под понятието терапевтичен ефект трябва да се разбира ефектът, обещаван от производителите.
- (13) Подобно разрешително за пускане на пазара следва да бъде отказвано, когато обозначеният карентен период не е достатъчно дълъг, за да отстрани рисковете за здравето, произтичащи от остатъчните количества.
- (14) Преди да се издаде разрешително за пускане на пазара на имунологичен ветеринарен лекарствен продукт, производителят трябва да докаже способността си да постигне повтаряемост на партидите.
- (15) Компетентните органи следва също да имат правомощие да забраняват употребата на имунологичен ветеринарен лекарствен продукт, когато имунологичните реакции на третираното животно ще попречат на национална програма или програма на Общността за диагностика, премахване или контрол на заболявания при животни.
- (16) Желателно е на първо място да се осигури на потребителите на хомеопатични лекарствени продукти много ясно обозначение за техния хомеопатичен характер и достатъчни гаранции за тяхното качество и безвредност.
- (17) Правилата, отнасящи се до производството, контрола и инспекцията на хомеопатичните ветеринарни лекарствени продукти трябва да са хармонизирани, за да позволяват движението на лекарствени продукти, които са безопасни и с добро качество, в цялата Общност.
- (18) Като имат предвид специфичните характеристики на тези хомеопатични ветеринарни лекарствени продукти, като много ниското ниво на активни елементи, които съдържат и трудностите при прилагането на конвенционални статистически методи към тях, свързани с клиничните опити, е желателно да се осигури специална, опростена процедура за регистрация за тези традиционни хомеопатични лекарствени продукти, които са пуснати на пазара без терапевтични обозначения във фармацевтична форма и дозировка, която не представлява риск за животното.
- (19) Обичайните правила, уреждащи разрешителното за пускане на пазара на ветеринарни лекарствени продукти, трябва да се прилага по отношение на хомеопатичните ветеринарни лекарствени продукти, които се продават с терапевтични обозначения или във форма, която може да води до рискове, които трябва да бъдат балансирани с желания терапевтичен ефект. Държавите-членки следва да могат да прилагат определени правила за оценка на резултатите от изпитванията и опитите, предназначени да установят безопасността и ефикасността на тези лекарствени продукти за домашни любимци и екзотични видове, при условие че уведомят за това Комисията.
- (20) За да предпазват по-добре човешкото здраве и това на животните, и избегнат всяко ненужно повтаряне на усилията по време на разглеждане на молбите за разрешително за пускане на пазара, държавите-членки следва систематично да изготвят доклади за оценка за всеки ветеринарен лекарствен продукт, разрешен от тях, и да разменят докладите при поискване. Освен това, държава-членка следва да може да прекрати разглеждането на заявление за разрешително за пускане на пазара на ветеринарен лекарствен продукт, който в момента се разглежда активно в друга

**▼B**

държава-членка, с цел да се признае решението, взето от последната.

- (21) За да се улесни движението на ветеринарни лекарствени продукти и да се избегнат проверките, извършвани в една държава-членка, да се повторят в друга, минимални изисквания за производство и внос от трети страни, и издаване на съответните разрешителни, следва да се прилагат по отношение на ветеринарните лекарствени продукти.
- (22) Качеството на ветеринарните лекарствени продукти, произведени в Общността, следва да се гарантира, като се изисква спазване на принципите за добра производствена практика на лекарствени продукти, независимо от крайното местоназначение на лекарствения продукт.
- (23) Следва също да бъдат взети мерки, за да се гарантира, че дистрибуторите на ветеринарни лекарствени продукти са оторизирани от държавите-членки и притежават подходящите документи.
- (24) Стандартите и протоколите за резултатите от направените изпитвания и опити с ветеринарните лекарствени продукти са ефективен начин за контрол на тези продукти и следователно за опазване на общественото здраве и могат да улеснят движението на тези продукти, чрез установяване на еднакви правила, приложими към изпитванията и съставянето на досиета, които да позволи на компетентните органи да достигат до решение на базата на еднакви изпитвания и като се позовават на еднакви критерии и по този начин да спомогнат за отстраняване на различията при оценяването.
- (25) Препоръчително е да се определят по-точно случаите, при които резултатите от фармакологичните и токсикологичните изпитвания или клиничните опити не трябва да се прилагат с цел получаване на разрешително за ветеринарен лекарствен продукт, който е по същество подобен на иновационен продукт, като се гарантира, че новаторските форми не са поставени в неизгодно положение. От друга страна, съществуват причини, отнасящи се до обществения ред, да не се повтарят изпитвания с животни без наличието на изключително важна причина.
- (26) След създаването на вътрешния пазар специалният контрол за гарантиране качеството на ветеринарните лекарствени продукти, внесени от трети страни, може да бъде премахнат, само ако са взети съответните мерки от Общността, които да гарантират, че необходимите проверки се извършват в държавата-износител.
- (27) За да гарантира непрекъснатата безопасност на ветеринарните лекарствени продукти в употреба, е необходимо да се гарантира, че системите за фармакологична бдителност на Общността непрекъснато се привеждат в съответствие с постиженията на научно-технически прогрес.
- (28) Данни, свързани с нежелани ефекти при хора във връзка с употребата на ветеринарни лекарства, следва да бъдат събирани и оценявани с оглед опазване на общественото здраве.
- (29) Системите за фармакологична бдителност следва да вземат под внимание наличните данни за липса на ефикасност.
- (30) Освен това събирането на информация за нежелани реакции, свързани с употреба не по предназначение, проучване на валидността на карентния период и на евентуални проблеми с околната среда, могат да допринесат за подобряване на редовното наблюдение и контрол на правилната употреба на ветеринарните лекарства.

**▼B**

- (31) Необходимо е да се вземат под внимание промените, възникващи в резултат на международната хармонизация на определенията, терминологията и технологичното развитие в областта на фармакологичната бдителност.
- (32) Нарастващата употреба на електронни средства за съобщаване на информация, свързана с нежелани реакции към ветеринарни лекарствени продукти, продавани в Общността, има за цел да позволи създаването на една точка за съобщаване на нежелани реакции, като в същото време гарантира, че тази информация е предадена на компетентните органи във всички държави-членки.
- (33) В интерес на Общността е да гарантира, че системите за ветеринарна фармакологична бдителност, за централно разрешените лекарствени продукти и за тези, разрешени по други процедури, са съвместими.
- (34) Притежателите на разрешения за пускане на пазара следва да са действително отговорни за непрекъснатата фармакологична бдителност на ветеринарните лекарствени продукти, които пускат на пазара.
- (35) Мерките, необходими за прилагането на настоящата директива, следва да бъдат приети в съответствие с Решение 1999/468/ЕО на Съвета от 28 юни 1999 г., определящо процедурите за упражняване на изпълнителните правомощия, предоставени на Комисията <sup>(1)</sup>.
- (36) За да се подобри опазването на общественото здраве, е необходимо да се уточни, че храните, предназначени за консумация от хора, не могат да се произвеждат от животни, използвани при клинични опити на ветеринарни лекарствени продукти, освен ако не е установена максимална граница на остатъчни количества от съответния ветеринарен лекарствен продукт, съгласно разпоредбите на Регламент (ЕИО) № 2377/90 на Съвета от 26 юни 1990 г., предвиждащ процедурата на Общността за установяване на максимални граници на остатъчните количества от ветеринарни лекарствени продукти в храни от животински произход <sup>(2)</sup>.
- (37) Комисията следва да бъде оправомощена да приеме необходимите промени, за да приведе приложение I в съответствие с научно-техническия прогрес.
- (38) Настоящата директива не следва да засяга задълженията на държавите-членки относно сроковете за приемане на директивите, посочени в приложение II, част Б,

ПРИЕХА НАСТОЯЩАТА ДИРЕКТИВА:

ДЯЛ I

**ОПРЕДЕЛЕНИЯ**

*Член 1*

По смисъла на настоящата директива, следните термини имат означават:

**▼M1**

<sup>(1)</sup> ОВ L 184, 17.7.1999 г., стр. 23.

<sup>(2)</sup> ОВ L 224, 18.8.1990 г., стр. 1. Регламент последно изменен с Регламент (ЕО) № 1274/2001 на Комисията (ОВ L 175, 28.6.2001 г., стр. 14).

**▼ M1**2. *Ветеринарен лекарствен продукт:*

- а) всяка вещество или комбинация от вещества, които притежават свойства за лечение или предотвратяване на заболявания при животни; или
- б) всяка вещество или комбинация от вещества, която може да се употребява или да се прилага върху животни за възстановяване, коригиране или промяна във физиологичните им функции чрез оказване на фармакологично, имунологично или метаболитно действие, или за поставяне на медицинска диагноза.

**▼ B**4. *Субстанция:*

Всяко вещество, независимо от произхода, което може да е:

- от човешки произход,  
като човешка кръв и човешки кръвни продукти,
- от животински произход,  
като микроорганизми, цели животни, части от органи, животински секрети, токсини, екстракти, кръвни продукти,
- от растителен произход,  
като микроорганизми, растения, части от растения, зеленчукови секрети, екстракти,
- от химически произход,  
например елементи, естествено срещани химически материали и химически продукти, получени чрез химическа промяна или синтез.

5. *Премикс за медикаментозни фуражи:*

Всеки ветеринарен лекарствен продукт, предварително приготвен с цел последващо производство на медикаментозни фуражи.

6. *Медикаментозни фуражи:*

Всяка смес от ветеринарен лекарствен продукт или продукти и храна или храни, която е предварително приготвена за продажба и предназначена за храна на животни без допълнителна обработка, поради нейните лечебни или превантивни свойства или други свойства, като лекарствен продукт, включен в точка 2.

7. *Имунологичен ветеринарен лекарствен продукт:*

Ветеринарен лекарствен продукт, предписван на животни с цел да предизвика активен или пасивен имунитет или да диагностицира състоянието на имунитета.

**▼ M1**8. *Хомеопатичен ветеринарен лекарствен продукт:*

Всеки ветеринарен лекарствен продукт, приготвен от вещества, наричани хомеопатичен шок, в съответствие с хомеопатична производствена процедура, описана от европейската фармакопея, а при липса на такава — от фармакопеите, официално действащи в държавите-членки. Хомеопатичният ветеринарнолекарствен продукт може да съдържа няколко на брой съставки.

▼ M19. *Карентен срок:*

Необходимият интервал от време между последното прилагане на ветеринарен лекарствен продукт върху животни при нормални условия на употреба и в съответствие с разпоредбите на настоящата директива, и получаването на хранителни продукти от тях, с цел защита на общественото здраве, като се гарантира, че в животинските продукти не се съдържат остатъчни вещества от ветеринарния лекарствен продукт в количества, които превишават максимално допустимите стойности за активни вещества, определени съгласно Регламент (ЕИО) № 2377/90.

10. *Неблагоприятна реакция:*

Вредна и нежелана реакция към ветеринарен лекарствен продукт, която възниква при животните след дози, които като правило се прилагат с цел профилактика, диагностициране или лечение на заболяване, или с цел възстановяване, коригиране или промяна на дадена физиологична функция.

▼ B11. *Неблагоприятна реакция при хора:*

Реакция, която е вредна и неумишлена и която се проявява при хора след излагане на ветеринарно лекарство.

12. *Сериозна неблагоприятна реакция:*

Неблагоприятна реакция, която води до смърт, е застрашаваща живота, води до тежка инвалидност или неспособност, е вродена аномалия/вроден дефект, или, която води до постоянни или продължителни симптоми при лекуваните животни.

13. *Неочаквана неблагоприятна реакция:*

Неблагоприятна реакция, естеството, сериозността или резултата, която не съответства на обобщената информация на характеристиките на продукта.

14. *Периодични актуализирани доклади за безопасност:*

Периодичните доклади, съдържащи данните, посочени в член 75.

15. *Контролни изследвания след пускането на пазара:*

Фармако-епидемиологично изследване или клиничен опит, проведен в съответствие с условията на разрешителното за пускане на пазара, с цел установяване и проучване на рисковете за безопасността при разрешени ветеринарни лекарствени продукти.

16. *Употреба не по предназначение:*

Употребата на ветеринарен лекарствен продукт, която не е в съответствие с обобщената информация на характеристиките на продукта, включително неправилната употреба или сериозната злоупотреба с продукта.

17. *Продажба на едро на ветеринарни лекарствени продукти:*

Всяка дейност, включваща покупката, продажбата, вноса, износа или всякаква друга търговска сделка с ветеринарни лекарствени продукти, със или без печалба, с изключение на:

- снабдяване от производителя с ветеринарни лекарствени продукти, произведени от него,
- снабдяване на дребно с ветеринарни лекарствени продукти от лица, които имат право да извършват такива доставки в съответствие с член 66.

▼ M117а. *Представител на притежателя на разрешителното за пускане на пазара:*



▼ M1

Лицето, известно като местния представител, който притежателят на разрешителното за пускане на пазара е определил, за да го представлява във въпросната държава-членка.

18. *Агенция:*

Европейската агенция по лекарствата, създадена с Регламент (ЕО) № 726/2004 <sup>(1)</sup>;

19. *Рискове, свързани с употребата на продукта:*

— всеки риск за здравето на животните или хората, свързан с качеството, безопасността и ефикасността на ветеринарните лекарствени продукти,

— всеки риск от нежелателни влияния върху околната среда.

20. *Съотношение риск/полза:*

Оценка на положителните терапевтични ефекти от употребата на даден ветеринарен лекарствен продукт спрямо рисковете, определени по-горе.

21. *Ветеринарна рецепта:*

Всяко предписание за ветеринарен лекарствен продукт, издадено от специалист, притежаващ необходимата за това квалификация съгласно приложимото национално право.

22. *Наименование на ветеринарния лекарствен продукт:*

Наименование, което може да е измислено, но което не води до объркване с възприетото име на продукта, или възприето или научно наименование, придружено с търговска марка, или името на притежателя на разрешителното за пускане на пазара.

23. *Възприето име:*

Международното непатентовано име, препоръчано от Световната здравна организация (СЗО) или, ако не съществува такава, обичайно възприето име.

24. *Концентрация (количествено съдържание на лекарствено вещество):*

Съдържанието на активни вещества в единица доза, изразено количествено — за единица обем или тегло, съгласно вида на дозиранката.

25. *Първична опаковка:*

Контейнер или всеки друг вид опаковка, която влиза в непосредствен контакт с ветеринарния лекарствени продукт.

26. *Външна опаковка:*

Опаковката, в която се поставя първичната опаковка.

27. *Етикет:*

Информацията, която е нанесена върху първичната или външната опаковка.

28. *Листовка за пациента:*

Листовката, съдържаща информация, предназначена за потребителя, която придружава ветеринарния лекарствен продукт.

<sup>(1)</sup> ОВ L 136, 30.4.2004 г., стр. 1.

▼ **B**

## ДЯЛ II

**ПРИЛОЖНО ПОЛЕ**▼ **M1***Член 2*

1. Настоящата директива се отнася за ветеринарни лекарствени продукти, в т.ч. премикси за медикаментозен фураж, предназначени за пускане на пазара в държави-членки и които са приготвени в промишлени условия или по метод, който включва промишлен процес.
2. При съмнение, когато даден продукт, отчитайки всичките му характеристики, може да се включи в определението на „ветеринарни лекарствени продукт“, но попада също и под определението за продукт, регламентиран от друго законодателство на Общността, се прилагат разпоредбите на настоящата директива.
3. Независимо от параграф 1, настоящата директива се прилага също и за активни вещества, използвани като изходни суровини в степен, посочена в членове 50, 50а, 51 и 80, и като допълнение към определени вещества, които могат да се използват като ветеринарни лекарствени продукти с анаболно, антиинфекциозно, противопаразитно, противовъзпалително, хормонално или психотропно действие в степен, посочена в член 68.

*Член 3*

1. Настоящата директива не се прилага за:
  - а) медикаментозен фураж, както е определен в Директива 90/167/ЕИО на Съвета от 26 март 1990 година за определяне на условията, регламентиращи приготвянето, пускането на пазара и употребата на медикаментозен фураж в Общността <sup>(1)</sup>;
  - б) инактивирани имунологични ветеринарни лекарствени продукти, които са произведени от патогенни микроорганизми и антигени, получени от животно или животни от даден животновъден обект и които са използвани за лечение на животното/ите от обекта, разположен в същата местност;
  - в) ветеринарни лекарствени продукти, получени на основата на радиоактивни изотопи;
  - г) добавките, които се включват в обхвата на Директива 70/524/ЕИО на Съвета от 23 ноември 1970 година относно добавки във фуражите <sup>(2)</sup>, когато те са прибавени в състава на фуражи и фуражни добавки съгласно въпросната директива; и
  - д) без да се засягат 95 лекарствени продукти за ветеринарна употреба, предназначени за извършване на опити с цел изследване и разработване.

Обаче, медикаментозният фураж, упоменат в буква а) може да се приготви само от премикси, които са били разрешени за употреба съгласно настоящата директива.

2. С изключение на разпоредбите относно притежаването, предписването, отпускането и прилагането на ветеринарни лекарствени продукти, настоящата директива не се отнася за:
  - а) лекарствен продукт, изготвен в аптека по ветеринарна рецепта, предназначена за отделно животно или малка група от животни, известна като магистрална рецепта; и

<sup>(1)</sup> ОВ L 92, 7.4.1990 г., стр. 42.

<sup>(2)</sup> ОВ L 270, 14.12.1970 г., стр. 1. Директива, последно изменена с Регламент (ЕО) № 1756/2002 (ОВ L 265, 3.10.2002 г., стр. 1).

**▼ M1**

- б) лекарствен продукт, изготвен в аптека по рецептура от фармакопейта и предназначен за директно доставяне до крайния потребител, известна като фармакопейна рецепта.

**▼ B***Член 4*

1. Държавите-членки могат да предвидят настоящата директива да не се прилага към неактивирани имунологични ветеринарни лекарствени продукти, които са произведени от патогени и антигени, получени от животно или животни от едно стопанство и се използват за лечението на това животно или животните от това стопанство в същата местност.

**▼ M1**

2. В случай на ветеринарни лекарствени продукти, предназначени единствено за аквариумни рибки, кафезни птици, домашни гълъби, терариумни животни, дребни гризачи и морски свинчета, и питомни зайци, специално отглеждани като домашни любимци, държавите-членки могат да разрешат изключение от разпоредбите в членове от 5 до 8, действащо на съответните им територии, при условие че продуктите не съдържат вещества, чиято употреба подлежи на ветеринарен контрол, както и че са взети всички възможни мерки за предотвратяване на непозволена употреба на продуктите за други животни.

**▼ B**

## ДЯЛ III

## ПУСКАНЕ НА ПАЗАРА

## ГЛАВА I

## Разрешително за пускане на пазара

**▼ M1***Член 5*

1. Не се допуска ветеринарен лекарствен продукт да бъде пуснат на пазара на дадена държава-членка, освен ако компетентните органи в тази държава-членка не са издали разрешително за пускане на пазара съгласно настоящата директива или ако не е издадено разрешително за пускане на пазара съгласно Регламент (ЕО) № 726/2004.

Когато за даден ветеринарен лекарствен продукт е издадено първоначално разрешително съгласно алинея първа, при промяна във вида животни, за които е предназначен продукта, концентрацията, фармацевтичната форма, схемата на прилагане, търговския вид, както и за всички вариации и удължения на срока на разрешителното трябва да бъде издадено ново разрешително съгласно алинея първа, или да бъдат включени в първоначално издаденото разрешително за пускане и пускане на пазара. Счита се, че всички тези разрешителни за пускане на пазара спадат към същото общо разрешително, поспециално с оглед прилагане на член 13, параграф 1.

2. Притежателят на разрешително за пускане на пазара е отговорен за предлагането на лекарствения продукт на пазара. Ако притежателят на разрешително за пускане на пазара определи свой представител, това не го освобождава от правната му отговорност.

*Член 6*

1. За целите на прилагането на даден ветеринарен лекарствен продукт върху един или повече видове продуктивни животни може да не се издава разрешително за пускане на пазара, с

**▼ M1**

изключение когато фармакологично активните вещества, които този продукт съдържа са включени в приложения I, II или III към Регламент (ЕИО) № 2377/90.

2. Ако изменението на приложенията към Регламент (ЕИО) № 2377/90 дава основание за това, притежателят на разрешителното или в случаите, когато това е подходящо, компетентните органи, предприемат всички необходими мерки за промяна или отменяне на разрешителното за пускане на пазара в срок от 60 дни от датата, на която промяната на приложенията към въпросния регламент е била публикувана в *Официален вестник на Европейския съюз*.

3. По изключение от параграф 1, може да бъде разрешена употребата на ветеринарния лекарствен продукт, съдържащ фармакологично активни вещества, които не са включени в приложения I, II или III към Регламент (ЕИО) № 2377/90 за определени видове животни от семейство еднокопитни, за които е обявено, че не са предназначени за клане с цел консумация от хора в съответствие с Решение 93/623/ЕИО на Комисията от 20 октомври 1993 година относно идентификационния документ (паспорт), придружаващ регистрираните еднокопитни <sup>(1)</sup> и Решение 2000/68/ЕО на Комисията от 22 декември 1999 година за изменение на Решение 93/623/ЕИО и за определяне идентификацията на еднокопитни животни за развъждане и производство <sup>(2)</sup>. Тези ветеринарни лекарствени продукти не трябва да съдържат активни вещества, които са дадени в приложение IV към Регламент (ЕИО) № 2377/90, нито да са предназначени за употреба при лечение на състояния, описани подробно в разрешената кратка характеристика на продукта, за които дадения ветеринарен лекарствен продукт е разрешен за употреба при животни от семейство еднокопитни.

**▼ B***Член 7*

Когато здравната ситуация налага това, държава-членка може да разреши пускането на пазара или предписването на животни на ветеринарни лекарствени продукти, разрешени от друга държава-членка, в съответствие с настоящата директива.

**▼ M1***Член 8*

В случай на сериозни епизоотични болести и при липсата на подходящ лекарствен продукт държавите-членки могат временно да позволят употребата на имунологични ветеринарни лекарствени продукти без разрешително за пускане на пазара, след като уведомят Комисията за подробните условия на употреба на продукта.

Комисията може да се възползва от посочения в параграф първи вариант, когато съгласно правилата на Общността, свързани със сериозни епизоотични болести, има включена изрична разпоредба за такъв вариант.

Ако дадено животно се внася в или изнася за трета страна и при осъществяването на този внос или износ подлежи на специфични задължителни правила, държава-членка може да разреши употребата за въпросното животно на имунологичен ветеринарен лекарствен продукт, който не се включва в обхвата на разрешително за пускане на пазара в държавата-членка, но е разрешен за употреба съгласно законодателството на третата страна. Държавите-членки вземат всички съответни мерки, свързани с контрола при вноса и употребата на тези имунологични продукти.

<sup>(1)</sup> ОВ L 298, 3.12.1993 г., стр. 45. Решение, изменено с Решение 2000/68/ЕО на Комисията (ОВ L 23, 28.1.2000 г., стр. 72).

<sup>(2)</sup> ОВ L 23, 28.1.2000 г., стр. 72.

**▼B***Член 9*

Ветеринарен лекарствен продукт не може да бъде предписван на животни, ако не е издадено разрешително за пускане на пазара, с изключение на изпитванията с ветеринарни лекарствени продукти, посочени в член 12, параграф 3, буква й), които са приети от компетентните национални органи, след уведомяване или разрешително, в съответствие с действащото национално законодателство.

**▼M1***Член 10*

1. Държавите-членки предприемат необходимите мерки с цел да осигурят, че ако в дадена държава-членка няма разрешен за употреба ветеринарният лекарствен продукт, предназначен за състояния, проявяващи се при даден вид непродуктивни животни, отговарящият ветеринарен лекар по изключение, на своя пряка отговорност, може да прилага, и по-специално с цел да избегне причиняване на недопустимо страдание, лечение на въпросното животно със:

- а) ветеринарен лекарствен продукт, разрешен във съответната държава-членка съгласно настоящата директива или съгласно Регламент (ЕО) № 726/2004 за други животински видове или за същия вид, но за друго състояние; или
- б) ако липсва продукт, посочен в буква а):
  - i) лекарствен продукт за хуманни цели, разрешен във въпросната държава-членка съгласно Директива 2001/83/ЕО на Европейския парламент и на Съвета Съвета или съгласно Регламент (ЕО) № 726/2004; или
  - ii) в съответствие със специфични национални мерки, ветеринарният лекарствен продукт, разрешен за употреба в друга държава-членка съгласно настоящата директива, за същия животински вид или за друг вид за въпросното състояние или за друго състояние; или
- в) ако липсва продукт, упоменат в буква б), и в рамките на законодателството на въпросната държава-членка, ветеринарен лекарствен продукт, предварително приготвен от оправомощено за това лице съгласно националното законодателство при спазване на условията, посочени във ветеринарната рецепта.

Ветеринарният лекар може лично да назначи за прилагане лекарствен продукт или да позволи на друго лице да назначи лекарствения продукт под отговорността на ветеринарния лекар.

2. Чрез дерогация от член 11 разпоредбите на параграф 1 от този член се отнасят също и за назначеното от ветеринарен лекар лечение на животно, което спада към семейство еднокопитни, при условие че съгласно Решения 93/623/ЕИО и 2000/68/ЕО на Комисията животното е обявено, че не е предназначено за клане с цел консумация от човека.

3. Чрез дерогация от член 11 и в съответствие с процедурата, посочена в член 89, параграф 2, Комисията изготвя списък на веществата, които са съществено необходими за лечението на еднокопитни животни и за които карентния срок не трябва да бъде по-малко от шест месеца, съгласно мерките за контрол, определени в Решения 93/623/ЕО и 2000/68/ЕО на Комисията.

*Член 11*

1. Държавите-членки предприемат необходимите мерки с цел да осигурят, че ако в дадена държава-членка липсва разрешен за употреба ветеринарен лекарствен продукт за лечение на

▼ M1

състояние, проявяващо се при даден вид продуктивни животни, отговарящият ветеринарен лекар по изключение може да прилага на своя пряка отговорност, и по-специално с цел да избегне причиняване на недопустимо страдание, лечение на въпросните животни в конкретния животновъден обект със:

- a) ветеринарен лекарствен продукт, разрешен за употреба във въпросната държава-членка съгласно настоящата директива или съгласно Регламент (ЕО) № 726/2004 за друг животински вид или за същия вид, но за друго състояние; или
- б) ако липсва продукт, посочен в буква а):
  - i) лекарствен продукт за хуманни цели, разрешен за употреба във въпросната държава-членка съгласно Директива 2001/83/ЕО на Европейския парламент и на Съвета Съвета или съгласно Регламент (ЕО) № 726/2004; или
  - ii) ветеринарен лекарствен продукт, разрешен за употреба в друга държава-членка съгласно настоящата директива за същия животински вид или за друг вид продуктивни животни за въпросното състояние или за друго състояние; или
- в) ако липсва продукт, посочен в буква б), и в рамките на законодателството на въпросната държава-членка, ветеринарен лекарствен продукт, който е предварително приготвен от оправомощено за това лице съгласно националното законодателство при спазване на условията, посочени във ветеринарната рецепта.

Ветеринарният лекар може лично да назначи за прилагане лекарствения продукт или да позволи на друго лице да назначи продукта на отговорността на ветеринарния лекар.

2. Параграф 1 се прилага при условие че фармакологично активните вещества, които се съдържат в състава на лекарствения продукт, са включени в приложения I, II или III към Регламент (ЕО) № 2377/90 и при условие че ветеринарният лекар определи съответен карентен срок.

Само когато употребявания лекарствен продукт, предназначен за въпросния животински вид не е с изрично посочен карентен срок, определеният карентен срок е не по-малко от:

- 7 дни за яйца,
- 7 дни за мляко,
- 28 дни за месо от птици и бозайници, включително мазнини и карантия,
- 500 градусови (декомпозиционни) дни за месо от риба.

Все пак, тези специфични карентни срокове могат да бъдат променяни в съответствие с процедурата, посочена в член 89, параграф 2.

3. По отношение на хомеопатичните ветеринарни лекарствени продукти, в които присъстват активните съставки от приложение II към Регламент (ЕО) № 2377/90, карентният срок, упоменат в алинея втора на параграф 2, се съкращава до нула.

4. Когато даден ветеринарен лекар има право за искане на парично обезщетение относно разпоредбите на параграфи 1 и 2 от този член, той води съответни записки за датата, на която е извършил прегледа на животните, данни за собственика им, броя на лекуваните животни, диагнозата, предписаните лекарствени продукти, прилаганите дози, продължителността на лечението и на препоръчаните карентни срокове, като за период не по-малко от пет години трябва да може да осигури записките при проверка от компетентните власти.

▼ M1

5. Без да се засягат другите разпоредби от настоящата директива, държавите-членки вземат всички необходими мерки относно вноса, разпространението, отпускането на лекарствените продукти, както и информацията за продуктите, които те разрешават за употреба при продуктивни животни съгласно параграф 1, буква б), ii).

*Член 12*

1. За целите на получаване на разрешително за пускане на пазара за даден ветеринарни лекарствени продукт, по друг начин освен съгласно процедурата, установена с Регламент (ЕО) № 726/2004, се подава заявление до компетентния орган на въпросната държава-членка.

В случай на ветеринарни лекарствени продукти, които са предназначени за един или повече видове продуктивни животни, но чиито фармакологично активни вещества за въпросните животински видове, все още не са включени в приложения I, II или III към Регламент (ЕИО) № 2377/90, не може да се кандидатства за разрешително, докато не бъде подадено валидно заявление за установяване на максимално допустимите граници на остатъчни вещества от ветеринарни лекарствени продукти в съответствие с настоящия регламент. Между времето на подаване на валидно заявление за установяване на максимално допустимите граници на остатъчни вещества и заявлението за разрешително за пускане на пазара трябва да са изминали не по-малко от шест месеца.

Обаче в случай на ветеринарните лекарствени продукти, посочени в член 6, параграф 3, може да се кандидатства за разрешително за пускане на пазара без да се подава валидно заявление съгласно Регламент (ЕИО) № 2377/90. В този случай трябва да се подаде цялата научна документация, необходима за доказване на качеството, безопасността и ефикасността на ветеринарния лекарствени продукт, предвидена в параграф 3.

2. Разрешително за пускане на пазара може да бъде издадено само на заявител, който е установен в Общността.

3. Заявлението за разрешително за пускане на пазара включва цялата административна информация и научна документация, необходима за доказване на качеството, безопасността и ефикасността на въпросния ветеринарен лекарствен продукт. Досието се подава съгласно приложение I и съдържа по-специално следната информация:

- а) име/наименование и седалище/адрес на управление на лицето, отговорно за пускането на продукта на пазара, а когато то е различно от производителя или производителите, участващи в производството на продукта, тяхното име/наименование и седалище/адрес на управление, и местата на производство;
- б) наименование на ветеринарния лекарствен продукт;
- в) качествени и количествени данни за всички съставни вещества на ветеринарния лекарствен продукт, включително неговото международно непатентовано име (МНИ), препоръчано от Световната здравна организация (СЗО), когато съществува МНИ, или химичното му наименование;
- г) описание на производствения процес;
- д) терапевтични показания, противопоказания и неблагоприятни реакции;
- е) дозировка за отделни видове животни, за които е предназначен ветеринарния лекарствен продукт, фармацевтичната му форма, начин и схема на приложение и предложен срок на годност;
- ж) мотиви за предприемането на предпазни и защитни мерки при съхранението на ветеринарния лекарствен продукт, при прило-

**▼ M1**

жението му върху животни и унищожаването на отпадъци, наред с посочване на потенциалните рискове, които ветеринарния лекарствен продукт може да представлява за околната среда, здравето на хората и животните и за растенията;

- з) посочване на карентния срок при лекарствени продукти, предназначени за продуктивни животни;
- и) описание на методите за изпитване, използвани от производителя;
- й) резултати от:
  - фармацевтични (физико-химични, биологични или микробиологични) изпитвания,
  - изпитвания за безопасност и изпитвания за остатъчни вещества,
  - предклинични и клинични опити,
  - изпитвания за оценка на евентуалните рискове, които ветеринарния лекарствен продукт може да окаже върху околната среда. Въздействието на тези рискове се изучава, като за всеки отделен случай се отдава внимание на специфичните разпоредби, целящи ограничаването му;
- к) подробно описание на системата за фармакологична бдителност и, когато това е възможно, на системата за управление на риска, която заявителя ще въведе;
- л) кратка характеристика на продукта съгласно член 14, макет на първичната опаковка и на външната опаковка на ветеринарния лекарствен продукт, заедно с листовката за пациента, съгласно членове 58—61;
- м) документ, удостоверяващ, че в собствената си страна производителят е оправомощен да произвежда ветеринарни лекарствени продукти;
- н) копия от разрешителни за пускане на пазара на съответния ветеринарен лекарствен продукт, получени в друга държава-членка или в трета страна, заедно със списък на държавите-членки, в които се разглежда подадено заявление за разрешително съгласно настоящата директива. Копия от кратката характеристика на продукта, предложена от заявителя съгласно член 14 или одобрена от компетентния орган на държавата-членка съгласно член 25 и копия от предложената подложка на опаковката, данни за всяко решение за отказ на издаването на разрешение в Общността или в трета страна и мотивите за това решение. Всичката тази информация редовно се актуализира;
- о) доказателство, че заявителят се ползва от услугите на квалифицирано лице, което отговаря за фармакологичната бдителност и разполага с необходимите средства за обявяване появата на всички предполагаеми неблагоприятни реакции в Общността или в трета страна;
- п) при ветеринарни лекарствени продукти, които са предназначени за един или повече видове продуктивни животни и съдържащи едно или повече фармакологично активни вещества за въпросните животински видове, които все още не са включени в приложения I, II и III към Регламент (ЕИО) № 2377/90 — документ удостоверяващ, че е подадено валидно заявление до Агенцията за установяване на максимално допустимите граници на остатъчни вещества от ветеринарни лекарствени продукти в съответствие със споменатия регламент.

Документите и данните, които се отнасят до резултатите от изпитванията, посочени в буква й) от първа алинея се придружават от важните подробни кратки характеристики на продукта, съставени по начина, посочен в член 15.



▼ M1

## Член 13

1. Чрез дерогация от буква й) от първа алинея на член 12, параграф 3 и без да се засяга законодателството, свързано със защита на индустриалната и търговска собственост, не се изисква заявителят да предоставя резултати от изпитванията за безопасност и остатъчни вещества или резултати от предклинични и клинични опити, ако той е в състояние да докаже, че лекарствения продукт е аналогичен по същество на референтния лекарствен продукт, който съгласно член 5 е разрешен или е бил разрешен за употреба в държава-членка или в Общността в продължение на не по-малко от осем години.

Продукт, аналогичен по същество на оригинален ветеринарен лекарствен продукт, разрешен за употреба съгласно тази разпоредба, не се пуска на пазара докато не са изминали най-малко 10 години от датата на издаване на първоначалното разрешение за референтния продукт.

Алинея първа се прилага и в случаите, когато референтния лекарствен продукт не е бил разрешен за употреба в държавата-членка, в която е подадено заявлението за аналогичния по същество лекарствен продукт. В този случай, заявителят посочва в заявлението държавата-членка, в която референтния лекарствен продукт е или е бил разрешен за употреба. По искане на компетентния орган на държавата-членка, в която се подава заявлението, в срок от един месец компетентната власт на другата държава-членка изпраща потвърждение, че референтния лекарствен продукт е разрешен или е бил разрешен за употреба, и наред с това изпраща пълния състав на референтния продукт и ако е необходимо, друга съответна документация.

Въпреки това при ветеринарни лекарствени продукти за риба и пчели или за други животински видове десетгодишният срок, предвиден в алинея втора, се удължава до 13 години съгласно процедурата, посочена в член 89, параграф 2.

2. За целите на този член:

- а) „референтен лекарствен продукт“ е продукт, разрешен за употреба по смисъла на член 5 съгласно разпоредбите на член 12;
- б) „аналогичен по същество лекарствен продукт“ е лекарствен продукт, който има еднакъв количествен и качествен състав на активните вещества, същата фармацевтична форма като референтния лекарствен продукт и чиято биоеквивалентност с референтния (оригиналният) продукт се демонстрира чрез съответни методи за изследване на бионаличност. Различните соли, естери, етери, изомери, смеси от изомери, комплекси или производни на активна вещество се считат за еднаква активна вещество, освен ако не се различават съществено по свойства по отношение на безопасност и/или ефикасност. При тези случаи, трябва да се представи допълнителна информация от заявителя с цел да се осигури доказателство за безопасността и/или ефикасността на отделните соли, естери или производни на разрешена за употреба активна вещество. Отделните фармацевтични форми за незабавно отпускане, които се приемат орално, се считат за една и съща фармацевтична форма. Не е необходимо да се изискват изследванията за бионаличност от заявителя, ако той е в състояние да докаже, че аналогичен по същество лекарствен продукт отговаря на съответните изисквания, определени в разработените подробни указания.

3. В случаите, когато даден ветеринарен лекарствен продукт не попада в определението на аналогичен по същество лекарствен продукт, дадено в параграф 2, буква б) или когато биоеквивалентността не може да се демонстрира чрез изследване на бионаличност, или при промяна в активното/ите вещество/а, терапев-

▼ M1

тичните показания, концентрацията, фармацевтичната форма или схемата на прилагане на референтен лекарствен продукт, се предоставят резултати от съответните изпитвания за безопасност и остатъчни вещества и резултати от предклинични или клинични изпитвания.

4. Когато даден биологичен ветеринарен лекарствен продукт, който е сходен на референтния биологичен ветеринарен лекарствен продукт, не отговаря на условията в определението за аналогични по същество лекарствени продукти в частност поради различията между суровините или производствените процеси на биологичния ветеринарен лекарствен продукт и тези на референтния биологичен ветеринарни лекарствени продукт, трябва да се предоставят резултатите от съответните предклинични или клинични изпитвания, които са свързани с тези условия. Видът и количеството на допълнителните данни, които е нужно да се представят, трябва да отговаря на съответните критерии, обявени в приложение I и на съответните подробни указания. Резултатите от други изпитвания и опити от досието на референтния лекарствен продукт не се предоставят.

5. При ветеринарни лекарствени продукти, предназначени за един или повече видове продуктивни животни и съдържащи нова активна субстанция, която не е била разрешена за употреба в Общността до 30 април 2004 година, десетгодишният срок, предвиден в алинея втора от параграф 1, се удължава с една година за всяко разширяване на обхвата на разрешителното за пускане на пазара, при което се включва друг вид продуктивни животни, ако в рамките на пет години от издаването на първоначалното разрешително вещество бъде разрешено.

Обаче този срок като цяло не може да надвишава 13 години в случай на разрешително за пускане на пазара, предназначено за четири или повече видове продуктивни животни.

По отношение на ветеринарен лекарствен продукт, предназначен за продуктивни животни, удължението на десетгодишния срок до 11, 12 или 13 години се дава само ако притежателят на разрешителното за пускане на пазара първоначално е кандидатствал и за определяне на максимално допустимите граници на остатъчни вещества от ветеринарни лекарствени продукти, установени за видовете, за които се издава разрешителното.

6. Извършването на необходимите изследвания, изпитвания и опити с цел прилагане на параграфи 1—5 и практическите изисквания, логично произтичащи от тях, не се считат за противоречащи на патентите права или на сертификатите за допълнителна защита на лекарствени продукти.

*Член 13а*

1. Чрез дерогация от буква й) от първа алинея на член 12, параграф 3 и без да се засяга законодателството в областта на защитата на индустриалната и търговска собственост, не се изисква заявителят да представя резултати от изпитванията за безопасност и остатъчни вещества или резултати от предклинични и клинични опити, ако той е в състояние да докаже, че активните вещества на ветеринарния лекарствен продукт са с утвърдена най-малко десет години ветеринарномедицинска употреба в Общността, имат призната ефикасност и приемливо ниво на безопасност по отношение на условията, дадени в приложение I. В този случай заявителят представя подходящи данни от научни публикации.

2. Докладът за оценка, който Агенцията публикува след оценяване на заявлението за установяване на максимално допустими граници на остатъчни вещества в съответствие с Регламент (ЕИО) № 2377/90 може да се използва по подходящ начин като публикация, по-специално за изпитванията за безопасност.

▼ M1

3. Когато заявителят ползва научни публикации, за да получи разрешително за пускане на пазара на ветеринарен лекарствен продукт за даден вид продуктивни животни, като за същия лекарствен продукт и с цел да получи разрешително за пускане на пазара за друг вид продуктивни животни подава нови изследвания на остатъчните вещества съгласно Регламент (ЕИО) № 2377/90, наред с допълнителни клинични опити, е недопустимо трета страна да използва тези изследвания или опити съгласно член 13 в продължение на период от три години от издаването на разрешителното, за което те са били извършени.

*Член 13б*

Когато ветеринарни лекарствени продукти съдържат активни вещества, които влизат в състава на разрешени за употреба ветеринарни лекарствени продукти, но не са използвани досега в комбинация за терапевтични цели, ако е необходимо, се представят резултатите от изпитванията за безопасност и остатъчни вещества и нови предклинични изпитвания или нови клинични опити, отнасящи се до тази комбинация, съгласно буква й) от първа алинея на член 12, параграф 3, като не е необходимо да се представя научна литература за всяка отделно активно вещество.

*Член 13в*

След издаването на разрешителното за пускане на пазара притежателят на разрешителното може да позволи да се ползва документацията от фармацевтичните изпитвания, изпитванията за безопасност и остатъчни вещества, предклиничните и клинични изпитвания, включена в досието на ветеринарния лекарствени продукт с цел да се прегледа последващо заявление за ветеринарния лекарствени продукт, който има еднакъв количествен и качествен състав на активни вещества и една и съща фармацевтична форма.

*Член 13г*

По изключение от буква й) на първа алинея от член 12, параграф 3 и при изключителни обстоятелства не се изисква заявителят да представя резултати от определени теренни опити с имунологичен ветеринарен лекарствен продукт върху животни, за които е предназначен продукта, ако тези опити не могат да бъдат извършени поради особено основателни причини, по-специално като се вземат под внимание други разпоредби на Общността.

*Член 14*

Кратката характеристика на продукта съдържа в реда посочен по-долу следната информация:

- 1) наименованието на ветеринарния лекарствен продукт следвано от концентрацията и фармацевтичната форма;
- 2) качествен и количествен състав на активните вещества и съставките на ексципиента, които е особено важно да се познават добре с оглед на правилното прилагане на лекарствения продукт. Използва се обичайното наименование или химическото описание;
- 3) фармацевтична форма;
- 4) клинични данни:
  - 4.1. животни, за които е предназначен продукта,
  - 4.2. показания за употреба с посочване на животните, за които е предназначен продукта,
  - 4.3. противопоказания,

▼ M1

- 4.4. специални предупреждения за всеки вид животни, за които е предназначен,
  - 4.5. специални предпазни мерки за употреба, включително специални предпазни мерки, които следва да се вземат от лицето, прилагашо лекарствения продукт върху животните,
  - 4.6. неблагоприятни реакции (честота на проявление и сериозност),
  - 4.7. употреба по време на бременност, лактация или снасяне на яйца,
  - 4.8. взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие,
  - 4.9. количества, които трябва да се прилагат (дозировка) и начин на приложение,
  - 4.10. предозиране (симптоми, процедури за действие при спешни случаи, антидоти), в случай на необходимост,
  - 4.11. карентни срокове за различните хранителни продукти, включително тези чийто карентен срок е нула;
- 5) фармакологични свойства:
    - 5.1. фармакодинамични свойства,
    - 5.2. фармакокинетични данни;
  - 6) фармацевтични особености:
    - 6.1. списък на ексципиентите,
    - 6.2. основни несъвместимости,
    - 6.3. срок на годност, при необходимост след разтварянето на лекарствения продукт във вода, или след първото отваряне на първичната опаковка,
    - 6.4. специални предпазни мерки при съхранение,
    - 6.5. вид и състав на първичната опаковка,
    - 6.6. ако се налага, специални предпазни мерки за обезвреждане на неизползвани готови ветеринарни лекарствени продукти или остатъците от тях и опаковката, получени в резултат на употребата на тези продукти;
  - 7) име на притежателя на разрешителното за пускане на пазара;
  - 8) номер/а на разрешителното за пускане на пазара;
  - 9) дата на издаване на първото разрешително или дата на подновяване на разрешителното;
  - 10) дата на промяна в текста.

При издаване на разрешения съгласно член 13, не е необходимо да се включват частите от кратката характеристика на референтния лекарствен продукт, отнасящи се за показанията и дозировките, които по времето на пускане на пазара на аналогичния по същество лекарствен продукт, все пак са били обект на патентно право.

*Член 15*

1. Заявителите осигуряват, че подробните и особено важни кратки характеристики, посочени във втора алинея на член 12, параграф 3 се изготвят и подписват от лица с необходимата техническа или професионална квалификация, представена

**▼ M1**

съответно в автобиографична справка, преди да бъдат подадени до компетентните власти.

2. Лицата с техническа или професионална квалификация, посочени в параграф 1, се обосновават за използването на всяка една научна публикация, посочена в член 13а, параграф 1 съгласно условията, дадени в приложение I.

3. Към подробните и важни кратки характеристики на продукта се прилагат и кратки автобиографични справки на лицата, посочени в параграф 1.

**▼ B**

## ГЛАВА 2

**Специални разпоредби, приложими към хомеопатични ветеринарни лекарствени продукти****▼ M1***Член 16*

1. Държавите-членки осигуряват, че хомеопатични ветеринарни лекарствени продукти, произведени и пуснати на пазара в Общността се регистрират или разрешават за употреба в съответствие с членове 17, 18 и 19, с изключение на случаите, когато за тези ветеринарни лекарствени продукти е направена регистрация или е издадено разрешително за употреба, съгласно националното законодателство до 31 декември 1993 година включително. При хомеопатични лекарствени продукти, регистрирани съгласно член 17, се прилагат разпоредбите на член 32 и член 33, параграфи 1—3.

2. Държавите-членки определят опростена процедура за регистрация на хомеопатични ветеринарни лекарствени продукти, посочена в член 17.

3. По изключение от член 10 се допуска на отговорност на ветеринарния лекар хомеопатични ветеринарни лекарствени продукти да се приложат на непродуктивни животни.

4. Чрез дерогация от член 11, параграф 1 и параграф 2 на отговорност на ветеринарния лекар държавите-членки позволяват прилагането на хомеопатични ветеринарни лекарствени продукти, предназначени за видове продуктивни животни, чиито активни съставки се включват в приложение II към Регламент (ЕИО) № 2377/90. Държавите-членки вземат съответните мерки за контрол върху употребата на хомеопатични ветеринарни лекарствени продукти, които са регистрирани или разрешени за употреба за същия вид животни в друга държава-членка съгласно настоящата директива.

**▼ B***Член 17***▼ M1**

1. Без да се засягат разпоредбите на Регламент (ЕИО) № 2377/90 относно установяване на максимално допустимите граници на остатъци от фармакологично активни вещества, предназначени за видове продуктивни животни, обект на специална, опростена процедура за регистрация могат да бъдат само хомеопатични ветеринарни лекарствени продукти, които отговарят на всички от следните условия:

- а) се прилагат по начин, описан в европейската фармакопея или, при липса на такава, в официално действащите национални фармакопеи в държавите-членки;
- б) върху опаковката на ветеринарни лекарствения продукт или върху друга, свързана с продукта информация, няма специфична терапевтична индикация;

**▼ M1**

в) са разредени в достатъчна степен, за да се гарантира безопасността на продукта. По-специално, лекарственият продукт не съдържа повече от една десетохилядна част от тинктурата майка.

Ако се счита за обосновано в светлината на нови научни доказателства, точки б) и в) от алинея първа могат да се адаптират съгласно процедурата, посочена в член 89, параграф 2.

При регистрацията, държавите-членки определят класификацията за отпускането на лекарствения продукт.

**▼ B**

2. Критериите и процедурният правилник, предвидени в глава 3, с изключение на член 25, се прилагат по аналогия при специална, опростена процедура за регистрация на хомеопатичните ветеринарни лекарствени продукти, посочени в параграф 1, с изключение на доказателството за терапевтичен ефект.

**▼ M1****▼ B***Член 18*

Специално, опростено заявление за регистрация може да се отнася за серия лекарствени продукти, получени от един и същ хомеопатичен щок или щокове. Следните документи, се прилагат към заявлението, за да се докаже, по-конкретно, фармацевтичното качество и хомогенността на партидите на съответния продукт:

- научно наименование или друго наименование, дадено във фармакопеята на хомеопатичен щок или щокове, заедно с информация за различните начини на взимане, фармацевтичната форма и степента на разреждане, които трябва да се регистрират,
- досие, описващо как хомеопатичният щок или щокове е получен и контролиран, и доказващо хомеопатичната природа, на базата на подходяща библиография; при хомеопатичните ветеринарни лекарствени продукти, съдържащи биологични субстанции, описание на взетите мерки, за да се гарантира отсъствието на патогени,

**▼ M1**

- досие за производството и контрола за всяка фармацевтична форма и описание на начина на разреждане и усилване на действието,

**▼ B**

- разрешително за производство на съответните лекарствени продукти,
- копия от регистрации или разрешения, получени за същите лекарствени продукти в други държави-членки,

**▼ M1**

- един или повече макети на външната опаковка и на първичната опаковка на ветеринарните лекарствени продукти, които ще се регистрират,

**▼ B**

- данни за стабилността на лекарствения продукт,

**▼ M1**

- предложения карентен срок със съответната обосновка.

*Член 19*

1. Хомеопатични ветеринарни лекарствени продукти с изключение на тези, посочени в член 17, параграф 1, се разрешават за употреба съгласно членове 12, 13а, 13б, 13в, 13 г и 14.

**▼ M1**

2. Дадена държава-членка може да въведе или да остави да действат на територията ѝ специфични правила относно изпитванията за безопасност и предклиничните и клинични опити на хомеопатични ветеринарни лекарствени продукти, предназначени за домашни животни или непродуктивни екзотични животни с изключение на тези, посочени в член 17, параграф 1, в съответствие с принципите и характеристиките на практикуваната в тази държава-членка хомеопатия. В този случай въпросната държава-членка уведомява Комисията за действащите специфични правила.

**▼ B***Член 20*

Настоящата глава не се прилага при имунологични хомеопатични ветеринарни лекарствени продукти.

Разпоредбите на дялове VI и VII се прилагат за хомеопатични ветеринарни лекарствени продукти.

## ГЛАВА 3

**Процедура за разрешително за пускане на пазара****▼ M1***Член 21*

1. Държавите-членки предприемат всички подходящи мерки, за да осигурят, че процедурата за издаване на разрешително за пускане на пазара на ветеринарния лекарствен продукт приключва в рамките най-много на 210 дни след подаване на валидно заявление.

Заявления за разрешителни за пускане на пазара на едни и същи ветеринарни лекарствени продукти в две или повече държави-членки, се подават в съответствие с членове 31—43.

2. Когато дадена държава-членка разбере, че друго заявление за разрешително за пускане на същия ветеринарен лекарствен продукт е в процес на разглеждане в друга държава-членка, въпросната държава-членка отказва да оценява заявлението и съветва заявителя, че в този случай се прилагат членове 31—43.

*Член 22*

Когато дадена държава-членка бъде информирана съгласно буква н) от член 12, параграф 3, че друга държава-членка е разрешила за употреба ветеринарния лекарствен продукт, за който е подадено заявление за разрешително до нея, тази държава-членка отхвърля заявлението, освен ако то не е било подадено в съответствие с членове 31—43.

*Член 23*

С цел да прегледат заявлението, подадено съгласно членове 12—13г, компетентните органи на държавите-членки:

- 1) проверяват, че приложената в подкрепа на заявлението документация съответства на членове 12—13г и установяват дали са изпълнени условията за издаване на разрешителни за пускане на пазара;
- 2) могат да изпращат ветеринарния лекарствен продукт, изходните материали за него и при необходимост междинните продукти или други съставки за изпитване в Лабораторията за официален контрол на лекарствените средства (*Official Medicines Control Laboratory*) или в друга одобрена от държава-членка

**▼ M1**

лаборатория, с цел потвърждаване на методите за изпитване, използвани от производителя и описани в документите по кандидатстването съгласно буква и) от първа алинея на член 12, параграф 3;

- 3) аналогично могат да проверяват, по-специално чрез консултиране с национална или референтна лаборатория на Общността, с цел потвърждаване на аналитичния метод за откриване наличието на остатъчни вещества, използван от заявителя за целите на член 12, параграф 3, буква й), второ тире;
- 4) могат да изискат от заявителя допълнителна информация относно данните, изброени в членове 12, 13а, 13б, 13в и 13г, в случаите когато това е възможно. Когато компетентните органи предприемат такова действие, посочения в член 21 срок спира да тече докато не се представи изискваната допълнителна информация. Аналогично, за всеки период от време, в който заявителя може да представи устни или писмени обяснения, сроковете спират да текат.

**▼ B***Член 24*

Държавите-членки предприемат всички необходими мерки, за да осигурят, че:

- а) компетентните органи установяват, че производителите и вносителите на ветеринарни лекарствени продукти от трети страни, могат да ги произвеждат в съответствие с данните, предоставени съгласно член 12, параграф 3, буква г), и/или да извършват контролни изпитвания, съгласно методите, описани в документите към заявлението, съгласно член 12, параграф 3, буква и);
- б) компетентните органи могат да разрешат на производители и вносители на ветеринарни лекарствени продукти от трети страни, когато условията го позволяват, определени етапи на производство и/или такива за контролните изпитвания, посочени в буква а), да бъдат извършвани от трети лица; в такива случаи, проверки от компетентните органи се извършват в съответните учреждения.

**▼ M1***Член 25*

1. При издаването на разрешително за пускане на пазара, компетентният орган уведомява притежателя на разрешителното за кратката характеристика на ветеринарния лекарствени продукт, който той е одобрил.

2. Компетентната власт предприема всички необходими мерки, за да осигури, че информацията относно ветеринарния лекарствени продукт, и по-специално етикета и листовката за пациента, е в съответствие с кратката характеристика на продукта, одобрена при издаването на разрешителното за пускане на пазара или впоследствие.

3. Компетентната власт незабавно огласява в обществото разрешителното за пускане на пазара, заедно с кратката характеристика на продукта, за всеки ветеринарен лекарствени продукт, който той е разрешил за употреба.

4. Компетентната власт изготвя доклад за оценка и становища по досието във връзка с резултатите от фармацевтичните изпитвания, изпитванията за безопасност и остатъчни вещества, и предклиничните и клинични изпитвания на въпросния ветеринарен лекарствени продукт. Докладът за оценката се актуализира всеки път при появата на нова информация, която е от значение за оценя-



**▼ M1**

ването на качеството, безопасността или ефикасността на въпросния ветеринарен лекарствен продукт.

Компетентната власт незабавно оповестява в обществото доклада за оценката и мотивите си за даденото становище, след като предварително е заличил всякаква търговска информация, имаща конфиденциален характер.

**▼ B***Член 26***▼ M1**

1. Разрешителното за пускане на пазара може да изисква притежателя му да посочи върху първичната опаковка и/или върху външната опаковка и листовката, когато е необходима такава листовка, други данни, които са особено важни за безопасността или защитата на здравето, включително специални предпазни мерки, свързани с употребата на продукта и други предупреждения, в резултат на клинични и фармакологични опити, предвидени в член 12, параграф 3, буква й) и в членове 13—13г или на основата на натрупания опит по време на употребата на ветеринарния лекарствен продукт, след като той вече е пуснат на пазара.

3. При изключителни обстоятелства и след консултиране със заявителя, може да се издаде разрешително, при условие че е изпълнено изискването заявителят да въведе специфични процедури, които се отнасят по-специално до безопасността на ветеринарния лекарствен продукт, за уведомяване на компетентните органи при всеки инцидент, свързан с неговата употреба и да предприеме съответни действия. Този вид разрешителни се издават само поради обективни причини, които могат да бъдат проверени. Продължаването на разрешителното е свързано с годишна повторна оценка на условията.

**▼ B***Член 27*

1. След издаване на разрешителното за пускане на пазара, притежателят трябва, по отношение на производствените методи и методите за контрол, предвидени в член 12, параграф 3, точки г) и и), да вземе под внимание научния и техническия прогрес и да направи промени, които могат да са необходими, за да бъде ветеринарния лекарствен продукт, произвеждан и проверяван по общоприети научни методи.

Тези промени подлежат на одобрение от компетентните органи на съответната държава-членка.

**▼ M1**

2. Компетентната власт може да изиска от заявителя или от притежателя на разрешителното за пускане на пазара да предостави вещества в необходимите количества, за да позволи да се извърши контрол върху определянето на наличието на остатъчни вещества от въпросния ветеринарен лекарствен продукт.

По искане на компетентната власт, притежателят на разрешителното за пускане на пазара предоставя техническия си практически опит и знания с цел улесняване прилагането на аналитичния метод за откриване на остатъчни вещества от ветеринарни лекарствени продукти в националната референтна лаборатория, определена съгласно Директива 96/23/ЕО на Съвета от 29 април 1996 година за мерките за наблюдение на определени вещества и

▼ M1

остатъци от тях в живи животни и продукти от животински произход <sup>(1)</sup>.

3. Притежателят на разрешителното незабавно предоставя на компетентния орган всяка нова информация, която може да наложи промяна в данните или документите, посочени в член 12, параграф 3, членове 13, 13а, 13б и 14 или приложение I.

По-специално, той веднага информира компетентната власт за всяка забрана или ограничение, наложени от компетентните власти на страна, в която ветеринарния лекарствен продукт е пуснат на пазара, както и за всяка друга нова информация, която би могла да повлияе върху оценката на ползите и риска от употребата на въпросния ветеринарен лекарствен продукт.

С цел да позволи продължително извършване на оценка на съотношението риск/полза, компетентният орган може по всяко време да поиска от притежателя на разрешителното за пускане на пазара да представи данни, които показват, че съотношението риск/полза остава благоприятно.

5. С оглед на разрешаването притежателят на разрешително за пускане на пазара веднага информира компетентните власти за всяко изменение, което той предлага да направи в данните или документите, посочени в членове 12—13г.

*Член 27а*

След като е издадено разрешително за пускане на пазара, притежателят на разрешителното информира компетентната власт на държавата-членка, която издава разрешителното за датата, на която ветеринарния лекарствен продукт е действително пуснат на пазара в същата държава-членка, като се вземат под внимание различните разрешени лекарствени форми.

Притежателят на разрешителното също така уведомява компетентния орган, ако временно или постоянно се прекрати пускането на продукта на пазара на държавата-членка. Освен с изключение при изключителни обстоятелства, това уведомяване се прави не по-рано от два месеца преди да бъде прекъснато пускането на продукта на пазара.

При искане от страна на компетентната власт, по-специално с оглед на фармакологичната бдителност, притежателят на разрешително за пускане на пазара предоставя на компетентната власт всички данни, които се отнасят за обема на продажбите на ветеринарния лекарствен продукт, и всяка информация, с която той разполага относно количеството на рецептите за този продукт.

*Член 28*

1. Без да се накърняват разпоредбите на параграфи 4 и 5, разрешителното за пускане на пазара важи за срок от 5 години.

2. Разрешителното може да се подновява след изтичане на пет години от издаването му, въз основа на повторна оценка на съотношението риск/полза.

За целта, притежателят на разрешително за пускане на пазара най-малко шест месеца преди изтичането на срока на валидност съгласно параграф 1 подава консолидиран списък на всички представени документи, свързани с качеството, безопасността и ефикасността на продукта, включително всички въведени изменения след издаването на разрешителното за пускане на пазара. Компетентната

<sup>(1)</sup> ОВ L 125, 23.5.1996 г., стр. 10. Директива, изменена с Регламент (ЕО) № 806/2003 (ОВ L 122, 16.5.2003 г., стр. 1).

**▼ M1**

власт може по всяко време да изиска от заявителя да представи изброените документи.

3. След като разрешителното за пускане на пазара бъде подновено, то важи за неограничен период от време, освен ако поради основателни причини, свързани с фармакологичната бдителност, компетентният орган не реши да направи повторно подновяване за нови пет години, съгласно параграф 2.

4. Ако до три години след издаването на разрешително, разрешения ветеринарен лекарствен продукт не бъде действително пуснат на пазара в държавата-членка, която издава разрешителното, то престава да е валидно.

5. Когато разрешен за употреба ветеринарен лекарствен продукт, който преди това е бил пуснат на пазара в държавата-членка, която издава разрешителното, в продължение на три последователни години в действителност не присъства на пазара на тази държава-членка, издаденото за този ветеринарен лекарствен продукт разрешително престава да е валидно.

6. При изключителни случаи и поради съображения за здравето на хората или животните, компетентната власт може да разреши изключения от параграфи 4 и 5. Тези изключения трябва да са надлежно обосновани.

**▼ B***Член 29*

Издаването на разрешително не намалява общата юридическата отговорност на производителя и, ако е необходимо, на притежателя на разрешителното.

**▼ M1***Член 30*

Издаването на разрешителното за пускане на пазара се отказва, ако представеното на компетентните власти досие не съответства на изискванията на членове 12—13г и член 15.

Разрешителното за пускане на пазара се отказва и ако след преглед на документите и данните, посочени в член 12 и член 13, параграф 1, е ясно, че:

- а) съотношението риск/полза за ветеринарния лекарствен продукт е неблагоприятно при разрешените условия на употреба на продукта; когато заявлението за разрешително касае ветеринарния лекарствен продукт за зоотехническа употреба, трябва да се отдаде специално внимание на ползите от употребата му за здравето на животните и хуманното отношение към тях, както и за безопасността на потребителите; или
- б) продуктът не притежава терапевтичен ефект или заявителят не е представил достатъчно доказателства за този ефект върху вида животни, за лечението на които този продукт е предназначен;
- в) количественият и качественият състав е различен от обявения; или
- г) препоръчаният от заявителя карентен срок е недостатъчен, за да се осигури, че хранителните продукти, получени от лекуваните животни не съдържат остатъчни вещества от ветеринарния лекарствени продукт, които представляват евентуална опасност за здравето на потребителя, или не са приведени достатъчно доказателства за този срок; или
- д) предложеният от заявителя етикет или листовка за пациента не отговаря на изискванията на настоящата директива; или

▼ M1

е) ветеринарният лекарствен продукт се предлага за продажба за употреба, която е забранена съгласно други разпоредби на Общността.

Все пак, когато предстои приемане на законодателна рамка на Общността, компетентният орган може да откаже разрешително за ветеринарния лекарствен продукт, когато е необходимо такова действие за опазване на общественото здраве, здравето на потребителите или животните.

Заявителят или притежателят на разрешително за пускане на пазара е отговорен за точността на подадените документи и данни.

## ГЛАВА 4

**Процедура за взаимно признаване на разрешителни и децентрализирана процедура***Член 31*

1. За разглеждането на всеки въпрос, свързан с разрешително за пускане на пазара на даден ветеринарен лекарствен продукт в две или повече държави-членки се създава координационна група съгласно процедурите, определени в тази глава. Секретариатът на координационната група се осигурява от Агенцията.

2. Координационната група се състои от по един представител на държава-членка, назначен за период от три години. Членовете на групата може да направят постъпки да бъдат придружавани от експерти.

3. Координационната група изготвя свой правилник за работа, който влиза в сила след като Комисията даде положително становище. Правилникът за работа се прави обществено достояние.

*Член 32*

1. С оглед на издаването на разрешително за пускане на пазара на ветеринарния лекарствен продукт в повече от една държава-членка, заявителят подава заявления в тези държави-членки на базата на еднакво досие. Досието съдържа цялата административна информация и научната и техническа документация, описана в членове 12—14. Подадените документи включват списък на държавите-членки, свързани със заявлението.

Заявителят изисква една държава-членка да действа като референтна държава-членка и да изготви доклад за оценка във връзка с въпросния ветеринарен лекарствен продукт, съгласно параграфи 2 или 3.

Когато е подходящо, докладът за оценка съдържа оценка за целите на член 13, параграф 5 или член 13а, параграф 3.

2. Ако за ветеринарния лекарствен продукт вече е получено разрешително за пускане на пазара по време на кандидатстването, държавите-членки, които имат отношение по въпроса признават разрешителното за пускане на пазара, издадено от референтната държава-членка. За целта, притежателят на разрешителното изисква от референтната държава-членка да изготви доклад за оценка относно ветеринарния лекарствен продукт или, при необходимост, да актуализира всеки съществуващ доклад за оценка. Референтната държава-членка изготвя или актуализира докладът за оценка в срок от 90 дни от получаването на валидно заявление. Докладът за оценката заедно с одобрената кратка характеристика на продукта, етикета и листовката се изпращат до държавите-членки, имащи отношение по въпроса, и до заявителя.

3. Ако до момента на подаване на заявление не е получено разрешително за ветеринарния лекарствен продукт, заявителят

**▼ M1**

изисква от референтната държава-членка да изготви проект на доклад за оценка и проект на кратка характеристика на продукта, етикета и листовката. Референтната държава-членка изготвя тези проекти в срок 120 дни от получаването на валидно заявление и ги изпраща до държавите-членки, имащи отношение по въпроса, и до заявителя.

4. В срок до 90 дни след получаване на документите, посочени в параграфи 2 и 3, държавите-членки, имащи отношение по въпроса одобряват доклада за оценката, кратката характеристика на продукта, етикета и листовката и съответно информират референтната държава-членка.

5. Всяка държава-членка, в която е подадено заявление съгласно разпоредбите на параграф 1, приема решение в съответствие с одобрения доклад за оценка, кратката характеристика на продукта, етикета и листовката до 30 дни след потвърждаване на съгласието.

*Член 33*

1. Ако в рамките на разрешенния срок по член 32, параграф 4, поради съображения за евентуалния сериозен риск за здравето на хората или животните държава-членка е съгласна с доклада за оценка, кратката характеристика на продукта, етикета и листовката, причините за това се представят подробно на референтната държава-членка, другите държави-членки, имащи отношение по въпроса, и на заявителя. Точките, по които не е постигнато съгласие се отнасят незабавно до координационната група.

Ако държава-членка, до която е подадено заявление, предизвика причините, упоменати в член 71, параграф 1 тя престава да се счита за държава-членка, имаща отношение по въпросите на тази глава.

2. Комисията приема указания за определяне на евентуалния сериозен риск за човека или за околната среда.

3. В рамките на координационната група всички държави-членки полагат всички възможни усилия да постигнат съгласие относно действието, което ще се предприеме. Те дават възможност на заявителя устно или писмено да представи своята гледна буква. Ако до 60 дни от съобщаването на причините за несъгласие на координационната група, държавите-членки постигнат съгласие, референтната държава-членка регистрира съгласието, закрива процедурата и съответно информира заявителя за това. В този случай се прилага член 32, параграф 5.

4. Ако в срок от 60 дни държавите-членки не постигнат съгласие, незабавно се информира Агенцията с цел прилагане на процедурата, определена в членове 36, 37 и 38. На Агенцията се представя подробно описание на въпросите, по които не е постигнато съгласие и причините за несъгласието. Копие от тази информация се представя на заявителя.

5. Веднага щом заявителят бъде уведомен, че въпросът е отнесен до Агенцията, той незабавно изпраща до Агенцията копие от информацията и документите, посочени в алинея първа на член 32, параграф 1.

6. В случая, посочен в параграф 4, държавите-членки, които са одобрили доклада за оценка, кратката характеристика на продукта, етикета и листовката на референтната държава-членка, по искане от страна на заявителя, могат да издадат разрешително за пускане на пазара на ветеринарния лекарствен продукт, без да чакат крайния резултат от процедурата, определена в член 36. В този случай, разрешителното се издава без да се засяга крайния резултат от процедурата.

▼ M1*Член 34*

1. Ако са подадени две или три заявления за разрешително за пускане на пазара на конкретен ветеринарен лекарствен продукт, съгласно членове 12—14 и държавите-членки са приели различни решения относно разрешаването на този ветеринарен лекарствен продукт или относно прекратяването на действието, или отменянето на разрешителното, държава-членка или Комисията, или притежателя на разрешителното, може да отнесе въпроса до Комитета по лекарствени средства за ветеринарна употреба, оттук нататък наричана „Комитета“, с цел прилагането на процедурата, определена в членове 36, 37 и 38.

2. С оглед подпомагане хармонизирането на ветеринарните лекарствени продукти, разрешени за употреба в Общността и с оглед по-голяма ефективност на разпоредбите на членове 10 и 11, не по-късно от 30 април 2005 г. държавите-членки изпращат до координационната група списък на ветеринарните лекарствени продукти, за които трябва да се изготви хармонизирана кратка характеристика на продукта.

Координационната група постига съгласие по списъка на лекарствените продукти на базата на изпратените от държавите-членки предложения и изпраща списъка до Комисията.

Лекарствените продукти, включени в списъка, са обект на разпоредбите на параграф 1 съгласно графика, съставен в сътрудничество с Агенцията.

Комисията, като действа в сътрудничество с Агенцията и като взема под внимание гледните точки на заинтересованите страни, постига съгласие по окончателния списък и графика.

*Член 35*

1. В специални случаи, когато са намесени интереси на Общността, държавите-членки или Комисията, или заявителя, или притежателя на разрешително за пускане на пазара отнасят въпроса до Комитета, с цел прилагане на процедурата, определена в членове 36, 37 и 38, преди да бъде постигнато решение по искане за разрешително за пускане на пазара или за прекратяване на действието или отменяне на разрешителното, или за други промени в условията на разрешително за пускане на пазара, които се налагат, за да се вземе под внимание по-специално информацията, събрана съгласно дял VII.

Държавите-членки, имащи отношение по въпроса или Комисията ясно идентифицират въпроса, който се отнася за разглеждане до Комитета и информират заявителя или притежателя на разрешителното за пускане на пазара.

Държавата-членка и заявителя или притежателя на разрешително за пускане на пазара изпращат до Комитета цялата налична информация, отнасяща се до конкретния въпрос.

2. Когато отнесения за разглеждане до Комитета въпрос касае гама от лекарствени продукти или терапевтична група, Агенцията може да съкрати процедурата само до конкретни части от разрешителното.

В този случай за лекарствените продукти важи член 39, само ако те се включват в процедурата за издаване на разрешително за пускане на пазара, посочена в тази глава.

*Член 36*

1. Когато се прави позоваване на процедурата, определена в този член, Комитета разглежда конкретния въпрос и до 60 дни от датата, на която въпроса е отнесен до него, издава мотивирано становище.

▼ M1

Все пак, в случаите представени на Комитета съгласно членове 34 и 35, този срок може да бъде удължен от Комитета за допълнителен период от не повече от 90 дни, като се вземат под внимание гледните точки на засегнатите по въпроса притежатели на разрешително за пускане на пазара.

При спешни ситуации и по предложение на неговия председател, Комитетът може да се съгласи на по-къс срок.

2. С цел да разгледа въпроса, Комитетът назначава един от своите членове да действа като докладчик. Комитетът може да назначи и независими експерти, които да го консултират по специфични въпроси. Когато назначава тези експерти, Комитетът определя техните задачи и посочва срок за изпълнението им.

3. Преди да издаде становището си, Комитетът дава възможност на заявителя или на притежателя на разрешителното за пускане на пазара да представи писмени или устни обяснения в посочен от него срок.

Становището на Комитета включва проект на кратка характеристика на продукта и проекти на етикет и листовка.

Ако счита за целесъобразно, Комитетът може да покани всяко друго лице да представи пред него информация, свързана с въпроса.

Комитетът може да прекрати действието на срока, посочен в параграф 1, за да позволи на заявителя или притежателя на разрешителното за пускане на пазара да подготвят обясненията си.

4. Агенцията незабавно информира заявителя или притежателя на разрешителното за пускане на пазара, когато становището на Комитета е, че:

- заявителят не отговаря на критериите за издаване на разрешение, или
- предложената от заявителя или притежателя на разрешителното за пускане на пазара кратка характеристика на продукта съгласно член 14 трябва да се измени, или
- разрешителното трябва да се издаде при определени условия във връзка с условията, считани за особено важни за безопасната и ефективна употреба на ветеринарния лекарствен продукт, включително фармакологичната бдителност, или
- разрешителното за пускане на пазара трябва да се прекрати, да се промени или да се отмени.

До 15 дни след получаване на становището, заявителят или притежателят на разрешителното за пускане на пазара може писмено да уведоми Агенцията за намерението си да поиска повторно разглеждане на становището. В такъв случай, до 60 дни от получаването на становището той изпраща до Агенцията подробни мотиви за искането си.

В рамките на 60 дни след получаване на мотивите за искането, Комитетът разглежда повторно своето становище в съответствие с член 62, параграф 1, четвърта алинея от Регламент (ЕО) № 726/2004. Причините за постигнатото заключение се прилагат към доклада за оценка, посочен в параграф 5 от този член.

5. До 15 дни след приемането му, Агенцията изпраща окончателното становище на Комитета до държавите-членки, Комисията и заявителя или притежателя на разрешителното за пускане на пазара, заедно с доклад, в който се описва оценката на ветеринарния лекарствен продукт и причините за заключенията му.

При становище в подкрепа на издаването или поддържането на разрешително за пускане на пазара, към него се прилагат следните документи:

**▼ M1**

- a) проект на кратка характеристика на продукта, посочена в член 14; при необходимост, той трябва да отразява различията във ветеринарните изисквания в държавите-членки;
- б) всички условия, които могат да повлияят върху разрешаването по смисъла на параграф 4;
- в) данни за всички препоръчани условия или ограничения във връзка с безопасната и ефективна употреба на ветеринарния лекарствен продукт;
- г) проектите на етикета и листовката.

*Член 37*

До 15 дни след получаване на становището, Комисията подготвя проект на решение, което да се вземе във връзка със заявлението, като взема под внимание правото на Общността.

При проекторешение, което предвижда издаването на разрешително за пускане на пазара се прилагат документите, посочени в член 36, параграф 5.

Ако по изключение, проекторешението не е в съответствие със становището на Агенцията, Комисията прилага и подробно обяснение на причините за различията.

Проекторешението се изпраща до държавите-членки и заявителя или притежателя на разрешителното за пускане на пазара.

**▼ B***Член 38***▼ M1**

1. Комисията взема окончателно решение съгласно процедурата, посочена в член 89, параграф 3 и до 15 дни след нейното приключване.

**▼ B**

2. Правилникът за работа на Постоянния комитет, създаден с член 89, параграф 1, се приспособява, за да вземе под внимание задълженията, възложени му съгласно настоящата глава.

Това приспособяване включва следното:

— освен в случаите, посочени в член 37, трети параграф, становището на Постоянния комитет се получава в писмен вид,

**▼ M1**

— държавите-членки имат на разположение 22 дни, за да изпратят до Комисията писмените си забележки. Все пак, ако трябва спешно да се вземе решение, председателя може да определи по-кратък срок в зависимост от степента на неотложност. Освен при изключителни обстоятелства, този срок не е по-кратък от 5 дни,

— държавите-членки имат вариант да подадат писмено искане за обсъждане на проекторешението на пленарно заседание на Постоянния комитет.

**▼ B**

Когато, в становището на Комисията, писмените становища на държавите-членки повдигнат важни нови въпроси от научно или техническо естество, които не са засегнати в становището на Агенцията, Председателят прекратява временно процедурата и отнася заявлението обратно към Агенцията за допълнително разглеждане.

Разпоредбите, необходими за прилагането на настоящия параграф, се приемат от Комисията в съответствие с процедурата, предвидена в член 89, параграф 2.



**▼ M1**

3. Решението, посочено в параграф 1, се адресира до всички държави-членки и се съобщава за информация на притежателя на разрешителното за пускане на пазара или на заявителя. Държавите-членки, имащи отношение по въпроса и референтната държава-членка, издават или оттеглят разрешително за пускане на пазара, или променят условията на разрешителното за пускане на пазара, поради необходимостта да спазят решението до 30 дни от съобщението за него, като се позовават на решението. Съответно те информират за това Комисията и Агенцията.

**▼ B***Член 39*

1. Всяко заявление от притежателя на разрешителното за пускане на пазара за изменение на разрешителното за пускане на пазара, което е издадено в съответствие с разпоредбите на настоящата глава, се представя на всички държави-членки, които преди това са разрешили съответния ветеринарен лекарствен продукт.

Комисията, след консултация с Агенцията, приема подходящите мерки за проверка на промените в условията на разрешителното за пускане на пазара.

**▼ M1****▼ B**

Тези мерки се приемат от Комисията във формата на регламент за прилагане, съгласно процедурата, предвидена в член 89, параграф 2.

2. В случай на арбитраж, представен на Комисията, процедурата, установена в членове 36, 37 и 38 се прилага по аналогия към измененията, направени в разрешенията за пускане на пазара.

*Член 40*

1. Когато държава-членка счита, че промяната на условията на разрешително за пускане на пазара, което е издадено в съответствие с разпоредбите на настоящата глава, или неговото прекратяване или отнемане, е необходимо за опазване на здравето на хората или животните или на околната среда, съответната държава-членка незабавно отнася въпроса до Агенцията, за прилагане процедурите, предвидени в членове 36, 37 и 38.

2. Без да засяга разпоредбите на член 35, в изключителни случаи, когато спешно действие е необходимо за опазване здравето на хора или животни или на околната среда, докато се вземе окончателно решение, държавата-членка може да временно да прекрати пускането на пазара или употребата на съответния ветеринарен лекарствен продукт на нейна територия. Тя уведомява Комисията и другите държави-членки не по-късно от следващия работен ден за мотивите за своето действие.

*Член 41*

Членове 39 и 40 се прилагат по аналогия за ветеринарни лекарствени продукти, разрешени от държавите-членки, след становище на Комитета, представено в съответствие с член 4 от Директива 87/22/ЕИО, преди 1 януари 1995 г.

*Член 42*

1. Агенцията публикува годишен доклад за действието на процедурите, предвидени в настоящата глава и го изпраща за информация на Европейския парламент и на Съвета.

**▼ M1**

2. Най-малко на всеки десет години Комисията издава доклад за придобития опит въз основа на процедурите, предвидени в тази глава, като предлага изменения, необходими за подобряване на процедурите. Комисията внася този доклад в Европейския парламент и в Съвета.

*Член 43*

Член 33, параграфи 4, 5 и 6 и членове 34—38 не се прилагат за хомеопатични ветеринарни лекарствени продукти, посочени в член 17.

Членове 32—38 не се прилагат за хомеопатични ветеринарни лекарствени продукти, посочени в член 19, параграф 2.

**▼ B**

## ДЯЛ IV

**ПРОИЗВОДСТВО И ВНОС***Член 44*

1. Държавите-членки предприемат всички необходими мерки, за да осигурят, че производството на ветеринарни лекарствени продукти на тяхна територия е подчинено на притежаване на разрешително. Това разрешително за производство също така се изисква за ветеринарните лекарствени продукти, предназначени за износ.

2. Разрешителното, посочено в параграф 1, се изисква за пълно и частично производство и за различните процеси на разделяне, опаковане или представяне.

Такова разрешително, обаче, не се изисква за приготвяне, разделяне, промени в опаковката или представянето, когато тези процеси се извършват само за продажба на дребно от фармацевт в аптека или от лица, законно оторизирани в държавите-членки, да извършват такива процеси.

3. Разрешителното, посочено в параграф 1, също се изисква при внос от трети страни в държава-членка; този дял и член 83 се прилагат за такъв внос, както и за производство.

Държавите-членки предприемат всички подходящи мерки, за да гарантират, че ветеринарните лекарствени продукти, внесени на нейна територия от трета страна и предназначени за друга държава-членка, се придружават от копие на разрешителното, посочено в параграф 1.

**▼ M1**

4. Държавата-членка изпраща до Агенцията копие от разрешителните за производство, посочени в параграф 1. Агенцията въвежда тази информация в базата данни на Общността, посочена в член 80, параграф 6.

**▼ B***Член 45*

За да получи разрешително за производство, кандидатът трябва да отговаря поне на следните изисквания:

- а) той определя ветеринарните лекарствени продукти и фармацевтичните форми, които следва да се произвеждат или внасят, а също и мястото, където те следва да се произвеждат и/или контролират;
- б) той разполага, за производството или вноса на горепосочените, подходящи и достатъчни помещения, техническо оборудване и контролна апаратура, отговарящи на законовите изисквания,

**▼B**

които съответната държава-членка определя за производството и контрола, и за съхранението на продуктите, в съответствие с член 24;

- в) той разполага с услугите на поне едно квалифицирано лице, по смисъла на член 52.

Кандидатът предоставя в заявлението данни, за да докаже, че отговаря на горните изисквания.

*Член 46*

1. Компетентният орган в държавата-членка не издава разрешително за производство, докато не е установил точността на данните, осигурени съгласно член 45, като събира сведения чрез свои представители.
2. За да се осигури, че изискванията, определени в член 45, са спазени, разрешителното може да зависи от изпълнението на определени задължения, наложени при издаването на разрешителното, или на по-късно.
3. Разрешителното се отнася само за помещенията определени в заявлението и за ветеринарните лекарствени продукти и фармацевтични форми, посочени в това заявление.

*Член 47*

Държавите-членки предприемат всички необходими мерки, за да гарантират, че времето необходимо за процедурата за издаване на разрешително за производство, не превишава 90 дни от деня, в който компетентния орган е получил заявлението.

*Член 48*

Ако притежателят на разрешително за производство поиска промяна на някое от данните, посочени в член 45, първи параграф, букви а) и б), времето, необходимо за процедурата, свързана с това искане, не превишава 30 дни. При изключителни случаи, този период от време може да се удължи до 90 дни.

*Член 49*

Компетентният орган на държавите-членки може да изиска от кандидата допълнителна информация, относно данните, предоставени съгласно член 45, и квалифицираното лице, посочено в член 52; когато съответният компетентен орган упражнява това право, прилагането на срока, посочен в членове 47 и 48 се прекратява временно, до осигуряването на допълнителните данни.

*Член 50*

Притежателят на разрешително за производство е длъжен най-малко да:

- а) разполага с услугите на персонал, отговарящ на съществуващите законови изисквания в съответната държава-членка, за производство и контрол;
- б) разполага с разрешените ветеринарни лекарствени продукти само в съответствие със законодателството на съответните държави-членки;
- в) уведомява предварително компетентния орган за всяка промяна, която желае да направи на някоя от данните, осигурени съгласно член 45; компетентният орган се уведомява

**▼ B**

незабавно във всеки случай, когато квалифицираното лице, посочено в член 52, неочаквано е сменено;

- г) разрешава на представителите на компетентния орган на съответната държава-членка достъп до помещенията по всяко време;
- д) подпомага квалифицираното лице, посочено в член 52, да изпълнява задълженията си, като специално предоставя на негово разположение всички необходими средства;

**▼ M1**

- е) спазва принципите и указанията на добрата производствена практика за лекарствени продукти и използва като изходни материали (суровини) само активни вещества, които са произведени в съответствие с подробните указания за добрата производствена практика за изходни материали (суровини);

**▼ B**

- ж) води подробни записи за всички ветеринарни лекарствени продукти, доставени от него, включително мостри, съгласно законите на страните по местоназначение. Най-малко следната информация следва да се регистрира за всяка сделка, независимо дали се прави с цел плащане или не:

- дата,
- наименование на ветеринарния лекарствен продукт,
- доставено количество,
- име и адрес на получателя,
- партиден номер.

Тези документи са на разположение за проверка от компетентните органи за период от поне три години.

**▼ M1***Член 50a*

1. За целите на настоящата директива, производството на активни вещества, използвани като изходни материали (суровини) включва пълното или частично производство или внос на активна вещества, използвана като изходен материал (суровина), определена в част 2, раздел В на приложение I, и отделните процеси по разпределяне, опаковане или представяне в търговски вид преди включването ѝ във ветеринарния лекарствен продукт, в т.ч. дейностите по препакетиране или преетикетиране, извършвани от дистрибутора на изходния материал (суровина).

2. Измененията, които могат да се наложат с цел адаптиране на разпоредбите на този член към научно-техническия прогрес се приемат съгласно процедурата, посочена в член 89, параграф 2.

**▼ B***Член 51*

Принципите и насоките за добра производствена практика на ветеринарни лекарствени продукти, посочени в член 50, буква е), се приемат под формата на директива, адресирана до държавите-членки, съгласно процедурите, предвидени в член 89, параграф 2.

Подробни насоки се публикуват от Комисията и преработват по целесъобразност, за да се вземе под внимание научния и технически прогрес.

**▼ M1**

Принципите на добрата производствена практика, свързана с производството на активни вещества, използвани като изходни материали (суровини), посочена в член 50 буква е) се приемат под формата на подробни указания.

**▼ M1**

Комисията публикува също така и указания за формата и съдържанието на разрешителното, упоменато в член 44, параграф 1, докладите, посочени в член 80, параграф 3 и за формата и съдържанието на сертификата за добра производствена практика, посочен в член 80, параграф 5.

**▼ B***Член 52*

1. Държавите-членки предприемат всички необходими мерки, за да гарантират, че притежателя на разрешително за производство има постоянно и непрекъснато на свое разположение услугите на поне едно квалифицирано лице, което изпълнява условията, посочени в член 53 и, по-специално, отговаря за изпълнение на задълженията, определени в член 55.

2. Ако лично отговаря на условията, посочени в член 53, притежателят на разрешителното може самият той да поеме отговорността, посочена в параграф 1.

*Член 53***▼ M1**

1. Държавите-членки осигуряват, че квалифицираното лице, упоменато в член 52, параграф 1, отговаря на условията за квалификация, посочени в параграфи 2 и 3.

**▼ B**

2. Квалифицираното лице трябва да притежава диплома, удостоверение или друг документ за професионална квалификация, издадено при завършване на университетски курс на обучение, или курс, признат като еквивалентен от съответната държава-членка, с продължителност от поне четири години на теоретично и практическо обучение в една от следните научни дисциплини: фармация, медицина, ветеринарна наука, химия, фармацевтична химия и технология, биология.

Минималната продължителност на университетския курс може да е три и половина години, когато курсът е последван от период на теоретично и практическо обучение от поне една година и включва практическо обучение от поне шест месеца в аптека, отворена за граждани, подкрепено с изпит на университетско ниво.

Когато съществуват едновременно два университетски или признати еквивалентни курса в една държава-членка и когато единия от тях е с продължителност от четири години, а другия от три, дипломата, удостоверение или друг документ за професионална квалификация, издадени при завършване на тригодишния университетски курс или неговия признат еквивалент, се счита че изпълнява условието за продължителност, посочено в първа алинея, така че дипломите, удостоверенията или другите документи за професионална квалификация, издадени при завършване на двата курса се признават като еквивалентни от въпросната държава.

Курсът включва теоретично и практическо обучение, обхващащо поне следните основни предмети:

- експериментална физика,
- обща и неорганична химия,
- органична химия,
- аналитична химия,
- фармацевтична химия, включваща анализ на лекарствени продукти,
- обща и приложна биохимия (медицинска),

**▼ B**

- физиология,
- микробиология,
- фармакология,
- фармацевтична технология,
- токсикология,
- фармакогносия (изучаване на състава и ефектите на активните елементи в естествените субстанции от растителен и животински произход).

Обучението по тези предмети следва да е така балансирано, че да позволи на съответното лице да изпълни изискванията, определени в член 55.

Доколкото някои дипломи, удостоверения или други документи за професионална квалификация, посочени в настоящия параграф, не изпълняват критериите, посочени по горе, компетентният орган на държавата-членка гарантира, че съответното лице предоставя доказателства, че притежава, по включените предмети, необходимите знания за производството и контрола на ветеринарни лекарствени продукти.

3. Квалифицираното лице трябва да има придобит практически опит от поне две години, в едно или повече предприятия, които са оторизирани производители, в дейности като качествен анализ на лекарствени продукти, количествен анализ на активни субстанции и изпитвания и проверки, необходими за гарантиране на качеството на ветеринарни лекарствени продукти.

Продължителността на практическия опит може да бъде намалена с една година, когато университетският курс продължава поне пет години и с година и половина, когато курса продължава поне шест години.

*Член 54***▼ M1**

1. Лице, което се занимава с дейностите на лицето, посочено в член 52, параграф 1 в държава-членка на датата, на която става приложима Директива 81/851/ЕИО, без да се спазват разпоредбите на член 53, се допуска да продължи да се занимава с тези дейности на територията на Общността.

**▼ B**

2. Притежателят на диплома, удостоверение или друг документ за професионална квалификация, издадено при завършване на университетски курс — или курс, признат като еквивалентен от съответната държава-членка — по научна дисциплина, позволяваща му да се ангажира с дейностите на лицето, посочено в член 52, съгласно законите на тази държава може — ако е започнало курса си преди 9 октомври 1981 г. — да бъде считано за квалифицирано да изпълнява в тази държава задълженията на лицето, посочено в член 52, като се счита, че преди това, то е било ангажирано със следните дейности в продължение на поне две години преди 9 октомври 1991 г., в едно или повече предприятия с разрешително за производство: надзор на производството и/или качествен и количествен анализ на активни субстанции, и необходимо изпитване и проверки, като директно подчинено на лицето, както е посочено в член 52, за да гарантира качеството на ветеринарни лекарствени продукти.

Ако съответното лице е придобило практическия опит, посочен в първата алинея, преди 9 октомври 1971 г., то трябва да завърши допълнителен едногодишен практически опит, в съответствие с условията, посочени в първата алинея, н, веднага преди да бъде ангажирано с такива дейности.

**▼B***Член 55*

1. Държавите-членки предприемат всички необходими мерки, за да гарантират, че квалифицираното лице, посочено в член 52, без да се засяга неговата връзка с притежателя на разрешителното за производство, в контекста на процедурите, предвидени в член 56, е отговорно да гарантира, че:

а) за ветеринарни лекарствени продукти, произведени в съответната държава-членка, всяка партида ветеринарни лекарствени продукти е произведена и проверена в съответствие с действащите закони в тази държава-членка и в съответствие с изискванията на разрешителното за пускане на пазара;

**▼M1**

б) при ветеринарни лекарствени продукти, идващи от трети страни, дори ако са произведени в Общността, всяка внесена партида от готовата продукция е била подложена на пълен качествен анализ в държава-членка, количествен анализ най-малко на всичките активни вещества, и на всички други изпитвания или контрол, необходими за осигуряване качеството на ветеринарните лекарствени продукти съгласно изискванията на разрешителното за пускане на пазара.

**▼B**

Партиди от ветеринарни лекарствени продукти, които са били подложени на такъв контрол в държава-членка, се освобождават от горепосочените контроли, ако се пускат на пазара в друга държава-членка, придружени от докладите за проверките, подписани от квалифицираното лице.

2. За ветеринарни лекарствени продукти, внесени от трета държава, когато са сключени подходящи договорености на Общността с държавата-износител, които да гарантират, че производителят на ветеринарни лекарствени продукти прилага стандарти за добра производствена практика, еквивалентни на тези, установени в Общността, и да гарантират, че проверките, определени в параграф 1, първа алинея, буква б), са извършени в държавата-износител, квалифицираното лице може да бъде освободено от отговорност да извършва тези проверки.

3. Във всички случаи, и по-специално, когато ветеринарните лекарствени продукти се пускат за продажба, квалифицираното лице удостоверява в регистър или еквивалентен документ за тази цел, че всяка производствена партида отговаря на разпоредбите на настоящия член; посоченият регистър или еквивалентният документ се актуализира при извършване на операции и остава на разположение на представителите на компетентния орган за периода, определен в разпоредбите на държавата-членка,, и, във всеки случай, поне за пет години.

*Член 56*

Държавите-членки гарантират, че задълженията на квалифицираните лица, посочени в член 52, се изпълняват чрез съответни административни мерки или като се поставят тези лица да подлежат на професионалния кодекс за поведение.

Държавите-членки могат да предвидят временно отстраняване на такова лице при започване на административни или дисциплинарни производства срещу него, поради неизпълнение на своите задължения.

*Член 57*

Разпоредбите на настоящия дял се прилагат за хомеопатични ветеринарни лекарствени продукти.

**▼ B**

## ДЯЛ V

**ЕТИКЕТИРАНЕ И ЛИСТОВКА В ОПАКОВКА***Член 58*

1. ► **M1** С изключение в случаите на лекарствени продукти, посочени в член 17, параграф 1, компетентният орган одобрява първичната опаковка и външната опаковка на ветеринарните лекарствени продукти. Опаковката съдържа следната информация, която съответства на представените данни и документи съгласно членове 12—13г и кратката характеристика на продукта и е изписана с четливи букви: ◀

**▼ M1**

- а) наименование на лекарствения продукт, следвано от концентрацията и фармацевтичната му форма. Ако лекарственият продукт съдържа само едно активно вещество и наименованието му е измислено, се изписва възприетото име;
- б) обявяване на активните вещества, изразени количествено и качествено за единица доза или съгласно начина на приложение за определен обем или тегло, с използване на възприетите имена;

**▼ B**

- в) Партиден номер на производителя;
- г) Номер на разрешителното за пускане на пазара;

**▼ M1**

- д) име/фирма и седалище/адрес на управление на притежателя на разрешителното за пускане на пазара и, когато е възможно, на представителя, определен от притежателя на разрешителното за пускане;
- е) вида животни, за които е предназначен ветеринарния лекарствен продукт; метода и ако е възможно, схемата на прилагане. Остава се място, където да се посочи предписаната доза;
- ж) карентният срок за ветеринарни лекарствени продукти за прилагане върху продуктивни животни за всички видове и за различните хранителни продукти (месо и карантия, яйца, мляко, мед), включително продуктите, чийто карентен срок е нула;

**▼ B**

- з) Край на срока на годност на ясен език;
- и) Специални предпазни мерки при съхранение, ако има такива;

**▼ M1**

- й) специални предпазни мерки, свързани с обезвреждане на неизползвани лекарствени продукти или когато е подходящо, отпадъци, получени от ветеринарни лекарствени продукти, както и позоваване на всяка съответна въведена система за събиране на отпадъци;

**▼ B**

- к) Данни, които трябва да бъдат отбелязани, съгласно член 26, параграф 1, ако има такива;

**▼ M1**

- л) думите „Само за лечение на животни“ или в случай на лекарствени продукти, посочени в член 67, думите „Само за лечение на животни — предоставя се само при рецепта от ветеринарен лекар“.



**▼B**

2. Фармацевтичната форма и съдържанието по тегло, обем или брой на единици-доза, трябва да са показани само на външната опаковка.

3. Разпоредбите на част 1, точка А от приложение I, доколкото се отнасят до качествения и количествен състав на ветеринарните лекарствени продукти по отношение на активните субстанции, се прилагат към данните, предвидени в параграф 1, буква б).

4. Данните, посочени в параграф 1, букви от е) до л) се посочват върху външната опаковка и върху опаковката на лекарствения продукт на езика или езиците на държавата, в която се пускат на пазара.

**▼M1**

5. При ветеринарни лекарствени продукти, за които е издадено разрешително за пускане на пазара съгласно Регламент (ЕО) № 726/2004, държавите-членки могат да разрешат или да изискат върху външната опаковка да се нанесе допълнителна информация относно разпространението, притежаването, продажбата или други необходими предпазни мерки, при условие че тази информация не е в нарушение на правото на Общността или на условията на разрешителното за пускане на пазара, и няма рекламна цел.

Тази допълнителна информация се дава в клетка оградена със синя ивица, за да се разграничава ясно от информацията, посочена в параграф 1.

**▼B***Член 59***▼M1**

1. За ампули, данните посочени в алинея първа от член 58, параграф 1 се дават на външната опаковка. Все пак, върху първичната опаковка е необходимо да се посочат само следните данни:

**▼B**

- наименование на ветеринарния лекарствен продукт,
- количество активни субстанции,
- начин на предписване(прилагане),
- партиден номер на производителя,
- срок на годност,
- думите „За лечение само на животни“.

**▼M1**

2. При малки първични опаковки, съдържащи единична доза, с изключение на ампули, върху които е невъзможно да се посочат данните, споменати в параграф 1, изискванията на член 58, параграфи 1, 2 и 3 важат само за външната опаковка.

3. Данните, посочени в трето и шесто тире от параграф 1 се посочват върху външната опаковка и върху първичната опаковка на лекарствения продукт на езика или езиците на страната, в която тези продукти се пускат на пазара.

*Член 60*

Когато няма външна опаковка, всички данни, които трябва да присъстват върху тази опаковка съгласно членове 58 и 59, се посочват върху първичната опаковка.

**▼B***Член 61***▼M1**

1. Включването на листовка в опаковката на ветеринарни лекарствени продукти е задължително, освен ако цялата информация, която се изисква от този член може да се пренесе върху първичната опаковка и външната опаковка. Държавите-членки вземат всички необходими мерки, за да осигурят, че листовката се отнася само за ветеринарния лекарствен продукт, в който тя се включва. Листовката трябва да е написана с разбираеми за обществеността термини и да е на езика/езиците на държавата-членка, в която ветеринарният лекарствен продукт се предлага на пазара.

Алинея първа не пречи листовката да бъде написана на няколко езика, при условие че дадената информация е еднаква на всички езици.

За специфични ветеринарни лекарствени продукти компетентните органи могат да освободят етикетите и листовките от задължението върху тях да се посочват определени данни и листовката да бъде на официалния език/езици на държавата-членка, в която продуктът се пуска на пазара, когато продуктът е предназначен да се прилага само от ветеринарен лекар.

2. Компетентните власти одобряват листовките за пациента. Листовките съдържат най-малко следната информация, в показаната последователност, която отговаря на данните и документите, предвидени съгласно членове 12—13г и одобрената кратка характеристика на продукта:

- а) име/фирма и седалище/адрес на управление на притежателя на разрешителното за пускане на пазара и на производителя и, когато е възможно, на представителя на притежателя на разрешителното за пускане на пазара;
- б) наименование на ветеринарния лекарствен продукт, следвано от концентрацията и фармацевтичната му форма. Ако продукта съдържа само едно активно вещество и наименованието му е измислено, се изписва възприетото име. Когато ветеринарния лекарствен продукт е разрешен съгласно процедурата, предвидена в членове 31—43 в държавите-членки, имащи отношение по въпроса под различни наименования, се дава списък на разрешените наименования във всяка държава-членка;

**▼B**

- в) терапевтични показания;
- г) противопоказания и нежелани реакции, доколкото тези данни са необходими при употребата на ветеринарния лекарствен продукт;
- д) видовете животни, за които е предназначен ветеринарния лекарствен продукт, дозировката за всеки вид, метода и начина на прилагане и съвет за правилното прилагане, ако е необходимо;
- е) карентен период, дори когато е нулев, в случаите на ветеринарни лекарствени продукти, предписвани на животни, които произвеждат храна;
- ж) специални предпазни мерки за съхранение, ако има такива;
- з) данни, необходими да бъдат посочени съгласно член 26, параграф 1, ако има такива;
- и) специални предпазни мерки за изхвърляне на неизползваните лекарствени продукти или отпадните материали от лекарствените продукти, ако има такива.

**▼ M1***Член 62*

Когато разпоредбите на този дял не са спазени и официалното съобщение, адресирано до въпросното лице не даде нужния резултат, компетентните власти на държавите-членки могат да прекратят действието или да отменят разрешителното за пускане на пазара.

**▼ B***Член 63*

Изискванията на държавите-членки относно условията за снабдяване на населението, отбелязването на цените върху лекарствени продукти за ветеринарна употреба и правата на индустриална собственост, не се засягат от разпоредбите на този дял.

*Член 64*

1. Без да се засяга параграф 2, хомеопатичните ветеринарни лекарствени продукти се етикетират съгласно разпоредбите на този дял и идентифицират, чрез поставяне върху етикетите им, в ясно четлив вид, на думите „хомеопатичен лекарствен продукт за ветеринарна употреба“.

**▼ M1**

2. Към изричното посочване на думите „хомеопатичен ветеринарен лекарствен продукт без одобрени терапевтични показания“, върху етикета и, когато е подходящо, върху листовката за хомеопатични ветеринарни лекарствени продукти, посочени в член 17, параграф 1, се нанася само следната информация, без друга информация:

— научното име на щока, следвано от степента на разреждане, като се използват символите на действащата фармакопея съгласно точка 8 на член 1. Ако хомеопатичния ветеринарен лекарствен продукт се състои от повече от един щок, върху етикета освен научните им имена се упоменава и измисленото име,

**▼ B**

- име и адрес на притежателя на разрешително за пускане на пазара и, при необходимост, на производителя,
- метод за прилагане и, ако е необходимо, начин,
- срок на годност, в ясни срокове (месец, година),
- фармацевтична форма,
- съдържание на търговския вид,
- специални предпазни мерки за съхранение, ако има,
- прицелни видове,
- специално предупреждение за лекарствения продукт, ако е необходимо,
- партиден номер на производителя,
- регистрационен номер.

**▼ M1**

## ДЯЛ VI

**ПРИТЕЖАВАНЕ, РАЗПРОСТРАНЕНИЕ И ОТПУСКАНЕ НА  
ВЕТЕРИНАРНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ****▼ B***Член 65*

1. Държавите-членки предприемат всички подходящи мерки, за да осигурят, че дистрибуцията на едро на ветеринарни лекарствени продукти подлежи на притежаване на разрешително и да гарантират, че времето, необходимо по процедурата за предоставяне на такова разрешително не превишава 90 дни от датата, на която компетентният орган получи искането.

Държавите-членки могат да изключат снабдяването на един търговец на дребно от друг с малки количества ветеринарни лекарствени продукти от приложното поле на определението за дистрибуция на едро.

2. За да получи разрешително за дистрибуция, кандидатът трябва да разполага с технически компетентен персонал и подходящи и достатъчни помещения, отговарящи на изискванията, установени в съответната държавата-членка, за съхранението и работата с ветеринарни лекарствени продукти.

3. От притежателя на разрешителното за дистрибуция се изисква да води подробни записи. Следната минимална информация се записва за всяка влизаща или излизаща сделка:

- а) дата;
- б) точна идентичност на ветеринарния лекарствен продукт;
- в) номер на производствената партида, срок на годност;
- г) получено или доставено количество;
- д) име и адрес на доставчика или получателя;

Поне веднъж годишно се извършва подробен одит и се сравняват входящите и изходящи лекарствени количества с наличните на склад, като се отбелязват всякакви несъответствия.

Тези документи трябва да са на разположение на компетентните органи за проверка, за период от поне три години.

**▼ M1**

3а. Притежателят на разрешителното за разпространение разполага с план за действие при спешни случаи, гарантиращ ефективното осъществяване на всяка операция по изтегляне, което е разпоредено от компетентните органи или предприето съвместно с производителя на въпросния продукт или притежателя на разрешителното за пускане на пазара.

**▼ B**

4. Държавите-членки предприемат всички подходящи мерки, за да гарантират, че търговците на едро снабдяват с ветеринарни лекарствени продукти само лица, на които е разрешено да извършват дейност на дребно, в съответствие с член 66, или други лица, на които е законно разрешено да получават ветеринарни лекарствени продукти от търговци на едро.

**▼ M1**

5. Всеки дистрибутор, който е различен от притежателя на разрешителното за пускане и който внася продукт от друга държава-членка, уведомява притежателя на разрешителното за пускане на пазара и компетентната власт в държавата-членка, в която ще се внася продукта, за намерението си да го внася. При продукти, за които не е издадено разрешително съгласно Регламент (ЕО) № 726/2004, компетентния орган се уведомява, без да се

**▼ M1**

засягат другите допълнителни процедури, предвидени в законодателството на тази държава-членка.

**▼ B***Член 66*

1. Държавите-членки предприемат всички подходящи мерки, за да осигурят, че снабдяването на търговците на дребно с ветеринарни лекарствени продукти се извършва от лица, на които е разрешено да извършват такива операции, по законодателството на съответната държава-членка.

2. ► **M1** Всяко лице, което съгласно параграф 1 има разрешение да снабдява с ветеринарни лекарствени продукти, е длъжно да води подробна документация за ветеринарните лекарствени продукти, които могат да се доставят само по рецепта, като при всяка входяща и изходяща операция се отбелязва следната информация: ◀

- а) дата;
- б) точна идентичност на ветеринарния лекарствен продукт;
- в) производствен партиден номер;
- г) получено или доставено количество;
- д) име и адрес на доставчика или получателя;
- е) където е уместно, име и адрес на ветеринарния лекар, издал рецептата и копие от рецептата.

Поне веднъж годишно се извършва подробен одит, като постъпващите и напускащите ветеринарни лекарствени продукти се съгласуват с наличните на склад продукти, като всяко несъответствие се отбелязва.

**▼ M1**

Тази документация трябва да е на разположение за срок от пет години за целите на проверка от компетентните власти.

3. Държавите-членки могат да позволят доставката на своите територии на ветеринарни лекарствени продукти за продуктивни животни, за които се изисква ветеринарна рецепта от регистрирано за тази цел лице или под негов контрол, като то предоставя гаранции по отношение на квалификация, водене на документация и докладване в съответствие с националното право. Тази разпоредба не се отнася за ветеринарни лекарствени продукти за орално или парентерално лечение на бактериални инфекции.

**▼ B***Член 67***▼ M1**

Без да се засягат по-строгите правила на Общността или националните правила, свързани с отпускането на ветеринарни лекарствени продукти, които имат за цел опазване здравето на хората и животните, се изисква ветеринарна рецепта за отпускането на обществото на следните ветеринарни лекарствени продукти:

**▼ B**

- а) тези продукти, подлежащи на официални ограничения за снабдяване и употреба, като:
  - ограничения, произтичащи от прилагане на съответните конвенции на Организацията на обединените нации за наркотични и психотропни вещества,
  - ограничения за употреба на ветеринарни лекарствени продукти, произтичащи от правото на Общността;

**▼ M1**

- aa) ветеринарни лекарствени продукти, предназначени за продуктивни животни.

Все пак държавите-членки могат да позволят изключения от това изискване съгласно определените критерии в съответствие с процедурата, посочена в член 89, параграф 2.

Държавите-членки могат да продължат да прилагат националните разпоредби до:

- i) датата на прилагане на решението, прието съгласно първа алинея; или
- ii) 1 януари 2007 година, ако до 31 декември 2006 година няма прието такова решение;

**▼ B**

- б) тези продукти по отношение, на които трябва да се вземат специални предпазни мерки от ветеринарния лекар, за да се предотврати ненужен риск за:

- прицелните видове;
- лицето, предписващо продуктите на животното,

**▼ M1**

\_\_\_\_\_

**▼ B**

- околната среда;

- в) тези продукти, предназначени за третиране или патологични процеси, изискващи точна предварителна диагностика или употребата, на които може да причини ефекти, които пречат или влияят на последващата диагностика или терапевтични мерки;

**▼ M1**

- г) фармакопейна рецепта по смисъла на член 3, параграф 2, буква б), предназначена за продуктивни животни.

Държавите-членки предприемат всички необходими мерки, за да осигурят, че в случай на ветеринарни лекарствени продукти доставяни само по рецепта, предписаното и доставеното количество е ограничено до количеството, което е минимално необходимо за въпросното лечение или терапия.

Освен това, рецепта се изисква и за нови ветеринарни лекарствени продукти, съдържащи активна вещество, която е разрешена за употреба във ветеринарен лекарствен продукт в продължение на по-малко от пет години.

**▼ B***Член 68*

1. Държавите-членки предприемат всички необходими мерки, за да гарантират, че само лицата, упълномощени съгласно тяхното действащо национално законодателство, притежават или имат под свой контрол ветеринарни лекарствени продукти или субстанции, които могат да бъдат използвани като ветеринарни лекарствени продукти, с анаболни, антиинфекциозни, антипаразитни, антивъзпалителни, хормонални или психотропни свойства.

2. Държавите-членки поддържат регистър на производителите и търговците, на които е разрешено да притежават активни субстанции, които могат да бъдат използвани в производството на ветеринарни лекарствени продукти, имащи качествата, посочени в параграф 1. Тези лица, трябва да водят подробни записи за всички сделки, свързани със субстанции, които могат да бъдат използвани при производството на ветеринарни лекар-

**▼B**

ствени продукти и да пазят тези записи за проверка от компетентните органи за период от поне три години.

3. Всички промени, които следва да се направят в списъка на субстанциите, посочени в параграф 1, се приемат съгласно процедурата, предвидена в член 89, параграф 2.

*Член 69***▼M1**

Държавите-членки осигуряват, че собствениците или управителите на обекти, в които се отглеждат продуктивни животни могат да представят доказателство за закупуването, притежаването и прилагането на ветеринарни лекарствени продукти на тези животни в продължение на пет години след тяхното прилагане, включително в случаите, когато животното е заклано по време на петгодишния срок.

**▼B**

По-специално, държавите-членки могат да изискат наличие на записи, съдържащи поне следната информация:

- а) дата;
- б) наименование на ветеринарния лекарствен продукт;
- в) количество;
- г) име и адрес на доставчика на лекарствения продукт;
- д) идентификация на третираните животни.

*Член 70***▼M1**

Чрез дерогация от член 9 и без да се засягат разпоредбите на член 67, държавите-членки осигуряват, че ветеринарни лекари, които извършват услуги в друга държава-членка могат да носят с тях и да прилагат на животни малки количества ветеринарни лекарствени продукти, ненадвишаващи необходимите дневни норми, с изключение на имунологични ветеринарни лекарствени продукти, които не са разрешени за употреба в държавата-членка, в която се извършват услугите (оттук нататък наричана „държава-членка домакин“), при условие че са изпълнени следните условия:

**▼B**

- а) разрешителното за пускане на пазара на продукта, предвидено в членове 5, 7 и 8, е издадено от компетентните органи на държавата-членка, където се е установил ветеринарният лекар;
- б) ветеринарните лекарствени продукти се транспортират от ветеринарния лекар в оригиналната им опаковка от производителя;
- в) ветеринарните лекарствени продукти, предназначени за предписване на животни, от които се произвежда храна, имат същия качествен и количествен състав по отношение на активните субстанции, като лекарствените продукти, разрешени в съответствие с членове 5, 7 и 8, в приемащата държава-членка;
- г) ветеринарният лекар, предоставящ услуги в друга държава-членка, се запознава с добрите ветеринарни практики, прилагани в тази държава-членка и гарантира, че карентният период, посочен върху етикета на съответния ветеринарен лекарствен продукт се спазва, освен ако основателно се очаква той да знае, че по-дълъг карентен период следва да бъде определен, за да отговаря на тези добри ветеринарни практики;

**▼B**

- д) ветеринарният лекар не може да доставя какъвто и да било ветеринарен лекарствен продукт на собственика или гледача на третираните животни в държавата-членка, домакин, освен ако това не е допустимо въз основа на правилата на държавата-членка, домакин; в този случай обаче, той доставя само за животните, за които се грижи и само в минимални количества ветеринарния лекарствен продукт, необходим за завършване на лечението на съответните животни;
- е) от ветеринарния лекар се изисква да води подробни записи за лекуваните животни, диагнозата, предписаните ветеринарни лекарствени продукти, предписаната доза, продължителността на лечение и приложения карентен период. Тези записи следва да са на разположение на компетентните органи на държавата-членка домакин за период от поне три години;
- ж) общото количество и гамата на ветеринарните лекарствени продукти, носени от ветеринарния лекач, не трябва да превишават тези, които са обикновено необходими за дневните нужди на добрата ветеринарна практика.

*Член 71*

1. При липса на специално законодателство на Общността, отнасящо се до употребата на имунологични ветеринарни лекарствени продукти за изкореняване или борба с болести по животните, държавата-членка може, в съответствие с националното си законодателство да забрани производството, вноса, притежаването, продажбата, снабдяването и/или употребата на имунологични ветеринарни лекарствени продукти, на цялата или на част от своята територия, ако установи, че:

- а) предписването на продукта на животни ще попречи на прилагането на национална програма за диагностика, борба или изкореняване на болести по животните, или ще създаде трудности при сертифицирането на отсъствието на контаминация при живи животни или в хранителни продукти или други продукти, получени от третираните животни;
- б) болестта, срещу която продуктът е предназначен да създаде имунитет, е изчезнала на по-голямата от въпросната територия.

**▼M1**

Държавите-членки могат да се обърнат към разпоредбите на алинея първа с цел да откажат да издадат разрешително за пускане на пазара съгласно децентрализирана процедура, предвидена в членове 31—43.

**▼B**

2. Компетентните органи в държавите-членки информират Комисията за всички случаи, при които се прилагат разпоредбите на параграф 1.

*ДЯЛ VII***ФАРМАКОЛОГИЧНА БДИТЕЛНОСТ***Член 72*

1. Държавите-членки предприемат всички подходящи мерки, за да насърчат докладването на компетентните органи за предполагаеми нежелани реакции към ветеринарни лекарствени продукти.

**▼M1**

2. Държавите-членки могат да налагат специфични изисквания на ветеринарните лекари и другите специалисти в областта на здравеопазването по отношение на докладването на предполагаеми



**▼ M1**

сериозни или неочаквани неблагоприятни реакции и неблагоприятни реакции върху хората.

**▼ B***Член 73***▼ M1**

С цел да се осигури приемането на подходящи и хармонизирани регулаторни решения относно ветеринарните лекарствени продукти, разрешени за употреба в Общността, като имат предвид получената информация за предполагаеми неблагоприятни реакции към ветеринарни лекарствени продукти при нормални условия на употреба, държавите-членки прилагат система за ветеринарна фармакологична бдителност. Тази система се използва, за да се събира полезна информация при надзора на ветеринарните лекарствени продукти, като по-специално внимание се отдава на неблагоприятните реакции при животните и при хората, свързани с употребата на ветеринарномедицински продукти, както и за да се оцени тази информация по научен начин.

**▼ B**

Тази информация се сравнява с наличните данни от продажбата и предписването на ветеринарни лекарствени продукти.

**▼ M1**

Държавите-членки осигуряват, че подходяща информация, която се събира в рамките на тази система, се съобщава на други държави-членки и на Агенцията. Информацията се регистрира в базата данни, упомената в буква к) от член 57, параграф 1, втора алинея от Регламент (ЕО) № 726/2004 и е постоянно достъпна за всички държави-членки, а също и незабавно достъпна за обществото.

**▼ B**

Тази система също взема под внимание наличната информация, свързана с липсата на очакваната ефективност, употребата извън резюмето с характеристиките на продукта, изследвания за валидността на карентния период и на потенциалните проблеми на околната среда, произтичащи от употребата на продукта, тълкувани съгласно насоките на Комисията, посочени в член 77, параграф 1, което може да окаже влияние върху оценката на техните ползи и рискове.

**▼ M1***Член 73а*

Управлението на средствата, предназначени за дейности, свързани с фармакологичната бдителност, управлението на комуникационни мрежи и надзора на пазара, е под постоянния контрол на компетентните власти с цел да се гарантира тяхната независимост.

**▼ B***Член 74*

Притежателят на разрешително за пускане на пазара следва да има постоянно и непрекъснато на свое разположение подходящо квалифицирано лице, което да отговаря за системата за фармакологична бдителност.

**▼ M1**

Това квалифицирано лице е с местожителство в Общността и отговаря за следното:

**▼ B**

а) създаването и управлението на система, която гарантира, че информацията за предполагаеми нежелани реакции, която се докладва на служителите в компанията, включително нейните представители, се събира и сравнява, за да бъде достъпна в поне един пункт в Общността;

**▼B**

- б) изготвянето на докладите, посочени в член 75, за компетентните органи, във вид, който може да бъде установен от тези органи, в съответствие с препоръките, посочени в член 77, параграф 1;
- в) гарантира, че на всяка молба на компетентните органи за предоставяне на допълнителна информация, необходима за оценка на ползите и рисковете от ветеринарен лекарствен продукт, е отговорено пълно и изчерпателно, включително предоставяне на информация за обема на продажбите или предписването на съответния ветеринарен лекарствен продукт;
- г) предоставяне на компетентните органи на всякаква информация, свързана с оценката от ползите и рисковете от ветеринарен лекарствен продукт, включително подходяща информация за проучвания на наблюдения след пускане на пазара.

**▼M1***Член 75*

1. Притежателят на разрешителното за пускане на пазара поддържа подробна документация за всички предполагаеми неблагоприятни реакции, настъпващи в Общността или в трета страна.

Само при изключителни обстоятелства тези реакции се съобщават по електронен път под формата на доклад в съответствие с указанията, посочени в член 77, параграф 1.

2. Притежателят на разрешителното за пускане на пазара документираща също и всички представени на негово внимание предполагаеми сериозни неблагоприятни реакции и неблагоприятните реакции при хората, свързани с употребата на ветеринарни лекарствени продукти, за които логично се предполага той да е запознат, и докладва незабавно за тях на компетентния орган на държавата-членка, на чиято територия е настъпил инцидента, но не по-късно от 15 дни след получаване на информацията.

Притежателят на разрешителното за пускане на пазара документираща също и всички представени на негово внимание предполагаеми сериозни неблагоприятни реакции и неблагоприятните реакции при хората, свързани с употребата на ветеринарни лекарствени продукти, за които логично се предполага той да е запознат, и докладва незабавно за тях на компетентния орган на държавата-членка, на чиято територия е настъпил инцидента, но не по-късно от 15 дни след получаване на информацията.

3. Притежателят на разрешителното за пускане на пазара осигурява, че всички предполагаеми сериозни неочаквани неблагоприятни реакции, неблагоприятни реакции при хората и всяко предполагаемо предаване посредством употреба на ветеринарни лекарствени продукти на инфекциозен агент, появил се на територията на трета страна, се докладват незабавно в съответствие с указанията, посочени в член 77, параграф 1, за да са на разположение на Агенцията и на компетентните органи на държавата-членка, в която ветеринарният лекарствен продукт е разрешен за употреба, но не по-късно от 15 дни след получаване на информацията.

4. Чрез дерогация от параграфи 2 и 3, при ветеринарни лекарствени продукти, които се включват в обхвата на Директива 87/22/ЕИО, които са се ползвали с предимството на процедурите по разрешаване съгласно членове 31 и 32 от настоящата директива или са били обект на процедурите, предвидени в членове 36, 37 и 38 от настоящата директива, притежателят на разрешителното за пускане на пазара осигурява още и, че всички предполагаеми сериозни неблагоприятни реакции и неблагоприятни реакции при хората, появяващи се в Общността, се докладват по такъв начин, че да са достъпни за референтната държава-членка или компетентен орган, определен като референтна държава-членка. Референтната държава-членка поема отговорността да извършва анализ и

**▼ M1**

последващи дейности, свързани с всички тези неблагоприятни реакции.

5. Освен ако не са определени други изисквания като условие за издаването на разрешително за пускане на пазара или впоследствие, както е посочено в указанията, упоменати в член 77, параграф 1, докладите за всички неблагоприятни реакции се представят на компетентните органи под формата на периодичен актуализиран доклад за безопасност, незабавно при поискване или поне на всеки 6 месеца след издаване на разрешителното и преди пускането на продукта на пазара. Периодичните актуализирани доклади за безопасност също се изпращат незабавно при поискване или поне на всеки 6 месеца през първите две години след първото пускане на пазара и веднъж годишно през следващите две години. След това, докладите се изпращат на тригодишни интервали или веднага при поискване.

Периодичните актуализирани доклади за безопасност включват научна оценка на съотношението риск/полза от употребата на ветеринарния лекарствен продукт.

6. В параграф 5 могат да се правят изменения в съответствие с процедурата, посочена в член 89, параграф 2, в светлината на придобития опит от действието на тази процедура.

7. След издаването на разрешително за пускане на пазара, притежателят на разрешителното може да поиска изменения на сроковете, посочени в параграф 5 на този член в съответствие с процедурата, определена в Регламент (ЕО) № 1084/2003 на Комисията <sup>(1)</sup>.

8. Притежателят на разрешителното за пускане на пазара не може да разгласява в обществото информация, която се отнася до важни въпроси на фармакологичната бдителност, във връзка с неговия разрешен за употреба ветеринарен лекарствен продукт, без предварително или своевременно да уведоми компетентния орган.

При всички случаи, притежателят на разрешителното за пускане на пазара осигурява, че тази информация се представя обективно и не е подвеждаща.

Държавите-членки вземат всички необходими мерки, за да осигурят, че притежателят на разрешителното за пускане на пазара, който не изпълни задълженията си, подлежи на ефективни, пропорционални и разубеждаващи наказания.

**▼ B***Член 76***▼ M1**

1. Агенцията, в сътрудничество с държавите-членки и Комисията, създава мрежа за обработка на данни с цел улесняване на обмена на информацията от системата за фармакологична бдителност, отнасяща се до ветеринарните лекарствени продукти, пускани на пазара в Общността, за да се позволи на държавите-членки да обменят помежду си информация по едно и също време.

**▼ B**

2. При използването на мрежата, предвидена в първия параграф, държавите-членки трябва да гарантират, че докладите за предполагаеми нежелани реакции и нежелани реакции при хора, в съответствие с насоките, посочени в член 77, параграф 1, които са възникнали на тяхна територия, незабавно са станали достояние на Агенцията и другите държави-членки, при всички случаи в рамките на 15 календарни дни от известието, най-късно.

<sup>(1)</sup> ОВ L 159, 27.6.2003 г., стр. 1.

**▼B**

3. Държавите-членки гарантират, че докладите за предполагаеми нежелани реакции и неблагоприятните реакции при хора, които са станали на тяхна територия незабавно са станали достояние на притежателя на разрешителното за пускане на пазара, при всички случаи в срок от 15 календарни дни от известието най-късно.

*Член 77*

1. За да улесни обмена на информация за фармакологична бдителност в рамките на Общността, Комисията, след консултация с Агенцията, държавите-членки и заинтересованите страни, изготвят насоки за събиране, проверка и представяне на докладите за нежеланите реакции, включително технически изисквания за електронен обмен на информация за ветеринарна фармакологична бдителност съгласно международно утвърдената терминология.

**▼M1**

Съгласно тези указания за предаването на докладите за неблагоприятните реакции притежателят на разрешителното за пускане на пазара използва международно възприета ветеринарномедицинска терминология.

Комисията публикува указанията, които трябва да отчитат постигнатата международна работа по хармонизация в областта на фармакологичната бдителност.

**▼B**

2. При тълкуване на определенията, посочени в член 1, точки 10 до 16, и принципите, постановени в този дял, притежателят на разрешително за пускане на пазара и компетентните органи се отнасят към подробното ръководство, посочено в параграф 1.

*Член 78*

1. Когато, в резултат на оценката на данни за ветеринарна фармакологична бдителност, държава-членка прецени, че разрешителното за пускане на пазара следва да бъде временно прекратено, отнето или изменено, за да ограничи показанията или наличността, да измени позологията, добави противопоказания или добавя нова предпазна мярка, тя незабавно уведомява Агенцията, другите държави-членки и притежателя на разрешително за пускане на пазара.

**▼M1**

2. Ако се налага спешно действие за опазване здравето на хората или животните, засегнатата държава-членка може да прекрати действието на разрешителното за пускане на пазара на ветеринарния лекарствени продукт, при условие че Агенцията, Комисията и другите държави-членки се информират най-късно на следващия работен ден.

3. Когато Агенцията е информирана съгласно параграфи 1 или 2, тя дава становището си възможно най-бързо в зависимост от неотложността на въпроса.

Въз основа на това становище Комисията може да поиска всички държави-членки, в които ветеринарния лекарствени продукт се предлага на пазара, веднага да предприемат временни мерки.

Крайни мерки се приемат съгласно процедурата, посочена в член 89, параграф 3.

**▼B***Член 79*

Всички изменения и допълнения, необходими за актуализиране на разпоредбите на членове 72 и 78, за да се отчете научния и

**▼B**

технически прогрес, се приемат в съответствие с процедурата, посочена в член 89, параграф 2.

## ДЯЛ VIII

**НАДЗОР И САНКЦИИ***Член 80***▼M1**

1. Компетентната власт на засегнатата държава-членка осигурява, че са спазени правните изисквания към ветеринарните лекарствени продукти, като извършва многократни проверки и при необходимост непредизвестени проверки, и когато е възможно като помоли Лаборатория за официален контрол на лекарствените средства (Official Medicines Control Laboratory) или друга лаборатория, одобрена за целта, да извърши изпитвания на проби.

Компетентният орган може и да извърши непредизвестени проверки в помещенията на производителите на активни вещества, използвани като изходни материали (суровини) за ветеринарни лекарствени продукти, и в помещенията на притежателя на разрешителното за пускане на пазара по всяко време, когато счита, че има основания да подозира неспазване на разпоредбите на член 51. Тези проверки могат да се извършват и по искане на друга държава-членка, Комисията или Агенцията.

С цел получаване на сертификат за съответствие, за да провери дали подадените данни съответстват на монографиите на Европейската фармакопея, органът по стандартизация на номенклатурата и нормите за качество по смисъла на Конвенцията за изработване на Европейска фармакопея <sup>(1)</sup> (Европейска дирекция за качество на лекарствените средства) може да помоли Комисията или Агенцията да изискат извършването на такава проверка, когато изходния материал е обект на монография на европейска фармакопея.

Компетентният орган на засегнатата държава-членка може да извършва проверки на производителите на изходни материали по собствено искане от страна на производителя.

Тези проверки се извършват от упълномощени представители на компетентния орган, които имат право да:

- а) извършват проверки на предприятия за производство и търговия и лаборатории, на които притежателят на разрешителното за производство е възложил задачата да извършват контролни изпитвания съгласно член 24;
- б) вземат проби, включително с цел извършване на независим анализ от Лаборатория за официален контрол на лекарствените средства (Official Medicines Control Laboratory) или от лаборатория, одобрена за целта от държава-членка;
- в) проверяват всички документи, свързани с обекта на проверка, в зависимост от действащите разпоредби в държавите-членки към 9 октомври 1981 година, които налагат ограничения върху тези правомощия във връзка с описанието на метода на производство;
- г) проверяват помещенията, записите и документите на притежателя на разрешително за пускане на пазара или на фирми, осъществяващи дейностите, описани в дял VII, и по-специално членове 74 и 75 от него, от името на притежателя на разрешителното за пускане на пазара.

<sup>(1)</sup> ОВ L 158, 25.6.1994 г., стр. 19.

**▼B**

2. Държавите-членки вземат всички подходящи мерки, за да осигурят, че използваните производствени процеси в производството на имунологични ветеринарни лекарствени продукти е напълно валидиран, и че повтаряемостта на партидите е подсигурана.

**▼M1**

3. След всяка от проверките, посочени в параграф 1, упълномощените представители на компетентния орган докладват за това дали са спазени принципите и указанията за добрата производствена практика, посочени в член 51, или когато е подходящо изискванията, дадени в дял VII. Провереният производител или притежател на разрешително за пускане на пазара се уведомява за съдържанието на тези доклади.

4. Без да се засягат споразумения, които е възможно да са сключени между Общността и трета страна, дадена държава-членка, Комисията или Агенцията могат за изискат да бъде направена проверка на производител, установен в трета страна, както е посочено в параграф 1.

5. До 90 дни след проверката, посочена в параграф 1, на производителя се издава сертификат за добра производствена практика, ако при тази проверка се установи, че въпросният производител спазва принципите и указанията за добра производствена практика, както е предвидено от правото на Общността.

В случай на проверка, извършена по искане на европейската фармакопея, ако е подходящо, се издава сертификат за съответствие с монографията.

6. Държавите-членки въвеждат издаваните от тях сертификати за добра производствена практика в база данни на Общността, управлявана от Агенцията от името на Общността.

7. Ако крайният резултат от проверката, посочена в параграф 1, е, че производителят не спазва принципите и указанията за добра производствена практика, както е предвидено от законодателството на Общността, информацията се въвежда в базата данни на Общността, посочена в параграф 6.

**▼B***Член 81*

1. Държавите-членки вземат всички подходящи мерки, за да гарантират, че притежателят на разрешително за пускане на пазара и, при необходимост, притежателят на разрешително за производство представят доказателства за контролните изпитвания, извършени с ветеринарния лекарствен продукт и/или със съставките и междинните продукти от производствения процес в съответствие с установените методи, за целите на разрешителното за пускане на пазара.

2. С цел прилагане на параграф 1, държавите-членки могат да изискат, притежателя на разрешително за пускане на пазара с имунологични ветеринарни лекарствени продукти да представи на компетентните органи копия от всички контролни доклади, подписани от квалифицирано лице, в съответствие с член 55.

Притежателят на разрешително за пускане на пазара на имунологични ветеринарни лекарствени продукти гарантира, че достатъчен брой представителни проби от всяка партида ветеринарни лекарствени продукти се държи на склад поне до изтичане на срока на годност, и при поискване, предоставя незабавно проби на компетентните органи.

▼ M1

## Член 82

1. Когато поради съображения за здравето на хората или животните държава-членка счита за необходимо, тя може да изиска от притежателя на разрешително за пускане на пазара на имунологичен ветеринарнолекарствен продукт да предостави проби от партиди от продукта в насипно състояние и/или от крайния ветеринарен лекарствен продукт за контрол от Лаборатория за официален контрол на лекарствените средства (Official Medicines Control Laboratory), преди продукта да се пусне в обръщение.

2. По искане от компетентните власти, притежателят на разрешителното за пускане на пазара веднага доставя пробите, посочени в параграф 1, заедно с докладите от контрола, посочен в член 81, параграф 2.

Компетентната власт информира всички останали държави-членки, в които ветеринарният лекарствен продукт е разрешен за употреба, както и Европейската дирекция за качество на лекарствените средства, за намерението си да контролира партидите или въпросната партида.

В такива случаи, компетентните органи на друга държава-членка не прилагат разпоредбите на параграф 1.

3. След като проучи докладите от контрола, посочени в член 81, параграф 2, лабораторията, която отговаря за контрола извършва повторно върху представените проби всички изпитвания, проведени от производителя на готовия продукт, съгласно съответните разпоредби, дадени в досието на разрешителното за пускане на пазара.

Списъкът на изпитванията, които предстои да се извършат повторно от лабораторията, отговаряща за контрола, се ограничава до основателни изпитвания, при условие че всички засегнати държави-членки и, ако е подходящо, Европейската дирекция за качество на лекарствените средства, са съгласни на това.

За имунологични ветеринарни лекарствени продукти, разрешени съгласно Регламент (ЕО) № 726/2004, списъкът на изпитванията, които трябва да се извършат повторно от лабораторията за контрол, може да се намали след съгласие от страна на Агенцията.

4. Всички засегнати държави-членки признават резултатите от изпитванията.

5. С изключение в случаите, когато Комисията бъде информирана, че за провеждане на изпитванията е нужен по-дълъг срок, държавите-членки осигуряват, че контролът приключва до 60 дни от получаването на пробите.

Компетентната власт информира в рамките на същия срок другите засегнати държави-членки, Европейската дирекция за качество на лекарствените средства, притежателя на разрешителното за пускане на пазара и, ако е подходящо, производителя за резултатите от изпитванията.

Ако компетентната власт стигне до заключение, че партида от ветеринарният лекарствен продукт не съответства на доклада за контрол, изготвен от производителя или на спецификациите, предвидени в разрешителното за пускане на пазара, тя предприема всички необходими мерки по отношение на притежателя на разрешителното за пускане на пазара и, когато е подходящо, производителя, като съответно информира другите държави-членки, в които ветеринарният лекарствен продукт е разрешен.

**▼ B***Член 83*

1. ► **M1** Компетентните власти на държавите-членки прекратяват действието, отменят, оттеглят или променят разрешителни за пускане на пазара, когато е ясно, че: ◀

**▼ M1**

а) оценката на съотношението риск/полза за ветеринарния лекарствен продукт при разрешените условия на употреба е неблагоприятна, като се отдава специално значение на ползите за здравето на животните и хуманното отношение към тях и на защитата на потребителите, когато разрешителното се отнася за ветеринарен лекарствен продукт за зоотехническа употреба;

**▼ B**

- б) ветеринарният лекарствен продукт няма терапевтичен ефект върху видовете животни, за които е предназначено лечението;
- в) неговият качествен и количествен състав не са заявени;
- г) препоръчаният карентен период е недостатъчен, за да гарантира, че храните, получени от третирани животни не съдържат остатъчни количества, които могат да доведат до риск за здравето на потребителя;
- д) ветеринарният лекарствен продукт е предложен за продажба за употреба, която е забранена от други разпоредби на Общността;

**▼ M1**

е) информацията, дадена в документите по кандидатстването съгласно членове 12—13г и член 27 е невярна;

**▼ B**

ж) контролните изпитвания, посочени в член 81, параграф 1, не са извършени.

**▼ M1**

Обаче, когато предстои приемане на законодателна рамка на Общността, компетентният орган може да откаже да издаде разрешително за ветеринарния лекарствен продукт, когато е необходимо такова действие с цел опазване на общественото здраве, здравето на потребителите и здравето на животните.

**▼ B**

2. ► **M1** Разрешителните за пускане на пазара могат да се прекратят, отменят, оттеглят или променят, когато се установи, че: ◀

**▼ M1**

а) данните, прилагани в подкрепа на заявлението, както е предвидено в членове 12—13г, не са били изменени в съответствие с член 27, параграфи 1 и 5;

**▼ B**

б) нова информация, посочена в член 27, параграф 3, не е съобщена на компетентните органи.

*Член 84*

1. Без да се засяга член 83, държавите-членки предприемат всички необходими мерки, за да осигурят, че снабдяването с ветеринарен лекарствен продукт е забранено и че съответния ветеринарен лекарствен продукт е изнет от пазара, когато:

**▼ M1**

а) е ясно, че оценката на съотношението риск/полза за ветеринарния лекарствен продукт при разрешените условия на употреба е неблагоприятна, като се отдава специално значение



**▼ M1**

на ползите за здравето на животните и хуманното отношение към тях и на ползите за безопасността и здравето на потребителите, когато разрешителното се отнася за ветеринарния лекарствен продукт за зоотехническа употреба;

**▼ B**

- б) ветеринарният лекарствен продукт няма терапевтичен ефект върху видовете животни, за които третирането е предназначено;
  - в) качественият и количественият състав на ветеринарния лекарствен продукт не е посочен;
  - г) препоръчаният карентен период не е достатъчен, за да гарантира, че храните, получени от третираните животни, не съдържат остатъчни количества, които биха довели до риск за здравето на потребителя;
  - д) контролните изпитвания, посочени в член 81, параграф 1, не са извършени или някои други изисквания или задължения, свързани с издаването на разрешително за производство, позовани в член 44, параграф 1, не са изпълнени.
2. Компетентният орган може да ограничи забраната за доставка и изземване от пазара само спорните производствени партии.

*Член 85*

1. Компетентните органи на държавата-членка преустановяват или отнемат разрешителното за производство за категория препарати или за всички препарати, ако някои от изискванията, установени в член 45, вече не се спазват.
2. Компетентният орган на държавата-членка може, в допълнение на мерките, предвидени в член 84, да прекрати временно производството или вноса на ветеринарни лекарствени продукти от трети страни или да прекратят временно или отнемат разрешителното за производство за категория препарати или за всички препарати, в случай на неспазване на разпоредбите, относно производството или вноса от трети страни.

**▼ M1**

3. Държавите-членки забраняват рекламирането в обществото на ветеринарни лекарствени продукти, които:
  - а) в съответствие с член 67 се предоставят само по ветеринарна рецепта; или
  - б) съдържат лекарствени средства с психотропно действие или наркотични вещества, като тези посочени в Конвенциите на ООН от 1961 и 1971 година.

**▼ B***Член 86*

Разпоредбите на настоящия дял се прилагат за хомеопатични ветеринарни лекарствени продукти.

*Член 87*

Държавите-членки предприемат подходящи мерки, за да насърчат ветеринарните лекари и другите професионалисти да докладват на компетентните органи нежелани реакции от ветеринарни лекарствени продукти.

**▼B**

ДЯЛ IX  
ПОСТОЯНЕН КОМИТЕТ

*Член 88*

Всякакви промени, които са необходими, за да бъде приведено в съответствие приложение I с техническия прогрес, следва да бъдат приети, в съответствие с процедурите, предвидени в член 89, параграф 2.

*Член 89*

1. Комисията се подпомага от Постоянен комитет по ветеринарните лекарствени продукти, за да приведе в съответствие с техническия прогрес директивите, за премахване на техническите бариери пред търговията в сектора на ветеринарните лекарствени продукти, (наричан по-нататък „Постоянен комитет“).

**▼M1**

2. Когато се прави позоваване на този параграф, се прилагат 5 и 7 от Решение 1999/468/ЕО, като се вземат предвид разпоредбите на член 8 от него.

Срокът, посочен в член 5, параграф 6 от Решение 1999/468/ЕО се определя на три месеца.

3. Когато се прави позоваване на този параграф, се прилагат 4 и 7 от Решение 1999/468/ЕО, като се вземат предвид разпоредбите на член 8 от него.

Срокът, посочен в член 4, параграф 3 от Решение 1999/468/ЕО се определя на един месец.

4. Постоянният комитет приема свой процедурен правилник. Този правилник се прави обществено достояние.

**▼B**

ДЯЛ X  
ОБЩИ РАЗПОРЕДБИ

**▼M1**

*Член 90*

Държавите-членки предприемат всички необходими мерки, за да осигурят, че засегнатите компетентни органи съобщават съответната информация помежду си един на друг, по-специално относно съответствието с приетите за разрешителните изисквания, посочени в член 44, за сертификатите, посочени в член 80, параграф 5 или за разрешително за пускане на продуктите на пазара.

При мотивирано искане държавите-членки веднага предават на компетентните власти на другата държава-членка докладите, посочени в член 80, параграф 3.

Заклученията, направени след проверката, посочена в член 80, параграф 1, която е извършена от инспектори на засегнатата държава-членка, важат за Общността.

Въпреки това по изключение, ако поради сериозни причини, свързани със здравето на хората или на животните, държава-членка не е могла да приеме заключенията от проверката, посочена в член 80, параграф 1, тази държава-членка веднага информира Комисията и Агенцията. Агенцията от своя страна информира засегнатите държави-членки.

**▼ M1**

Когато Комисията е информирана за такива сериозни причини, след консултиране със засегнатите държави-членки, тя може да помоли инспектор от компетентната контролна власт да извърши нова проверка; инспекторът може се придружава от други двама инспектори от държави-членки, които не са страни по този спор.

**▼ B***Член 91*

1. Всяка държава-членка следва да вземе всички подходящи мерки, за да осигури, че Агенцията е незабавно информирана за решенията за издаване на разрешения за пускане на пазара и за всички решения за отказ или за отнемане на разрешително за пускане на пазара, отменящи решение за отказ или за отнемане на разрешително за пускане на пазара, за забрана на доставката или изземването на продукт от пазара, заедно с мотивите, на които са основани тези решения.

2. Притежателят на разрешително за пускане на пазара е длъжен да информира незабавно държавите-членки за всяко действие, предприето от него, за временно прекратяване на предлагането на пазара на ветеринарен лекарствен продукт или изземването на продукт от пазара, заедно с мотивите за такова действие, ако то се отнася до ефективността на ветеринарния лекарствен продукт или опазването на общественото здраве. Държавите-членки гарантират, че тази информация се предоставя на вниманието на Агенцията.

3. Държавите-членки гарантират, че съответната информация за действия, предприети съгласно параграфи 1 и 2, които могат да засегнат на опазването на здравето в трети страни, е незабавно доведена до вниманието на съответните международни организации, с копие до Агенцията.

*Член 92*

Държавите-членки си съобщават взаимно всяка информация, необходима, за да гарантира качеството и безопасността на хомеопатичните ветеринарни лекарствени продукти, произведени и предлагани на пазара в Общността, и по-специално информацията, посочена в членове 90 и 91.

*Член 93*

1. По молба на производител или износител на ветеринарни лекарствени продукти, или на властите на трета страна-вносител, държавите-членки удостоверяват, че този производител притежава разрешително за производство. При издаването на такива удостоверения, държавите-членки следва да спазват следните условия:

- а) те вземат под внимание действащите административни разпоредби на Световната здравна организация;
- б) за ветеринарните лекарствени продукти, предназначени за износ, които вече са разрешени на тяхна територия, те предоставят резюме на характеристиките на продукта, одобрено в съответствие с член 25 или, при липса на такива, на еквивалентни документи.

2. Когато производителят не притежава разрешително за пускане на продукта на пазара, той предоставя на властите, отговорни за издаване на удостоверението, посочено в първия параграф, декларация, в която обяснява защо няма такова разрешително.

**▼B***Член 94*

Всяко решение, посочено в настоящата директива, взето от компетентните органи на държавите-членки, може да бъде взето само на основание на настоящата директива и излага подробно мотивите, на които е основано.

Решението се съобщава на заинтересованата страна, която същевременно се информира за средствата за правна защита, предвидени от действащото законодателство и срокът, в който такива средства могат да бъдат представени.

**▼M1**

Решенията за издаване или отменяне на разрешителни за пускане на пазара се оповестяват публично.

*Член 95*

Държавите-членки не разрешават да се вземат хранителни продукти, предназначени за консумация от човека от контролни животни, освен когато компетентните власти са определили подходящ карентен срок. В този случай карентният срок е:

- а) най-малко като срока, посочен в член 11, параграф 2, и когато е подходящо, този срок включва коефициент за безопасност, който отразява вида на изследваното вещество; или
- б) ако Общността е установила максимално допустима граница на остатъчни вещества в съответствие с Регламент (ЕИО) № 2377/90, се осигурява, че тази максимална граница няма да се надвишава в хранителни продукти.

*Член 95a*

Държавите-членки осигуряват, че за ветеринарните лекарствени продукти, които са неизползвани или са с изтекъл срок на годност има подходящи системи за събиране.

*Член 95b*

Когато предстои ветеринарният лекарствен продукт да се разреши за употреба, съгласно Регламент (ЕО) № 726/2004, и в становището си Научният комитет реферира към препоръчани условия или ограничения с оглед на безопасната и ефективна употреба на ветеринарният лекарствен продукт, както е предвидено в член 34, параграф 4, буква г) от този регламент, за въвеждането на тези условия или ограничения се приема решение, адресирано до държавите-членки в съответствие с процедурата, определена в членове 37 и 38 от настоящата директива.

**▼B**

## ДЯЛ XI

**ЗАКЛЮЧИТЕЛНИ РАЗПОРЕДБИ***Член 96*

Директиви 81/851/ЕИО, 81/852/ЕИО, 90/677/ЕИО и 92/74/ЕИО, посочени в приложение II, част А се отменят, без да се засягат задълженията на държавите-членки по отношение на крайния срок за транспониране, посочен в приложение II, част Б.

Препратката към посочените отменени директиви се тълкува като препратка към настоящата директива и следва да се чете съгласно сравнителната таблица в приложение III.

**▼B**

*Член 97*

Настоящата директива влиза в сила на двадесетия ден след нейното публикуване в *Официален вестник на Европейските общности*.

*Член 98*

Адресати на настоящата директива са държавите-членки.

▼ M2

## ПРИЛОЖЕНИЕ I

**ХИМИЧНИ, ФАРМАЦЕФТИЧНИ И АНАЛИТИЧНИ СТАНДАРТИ,  
ИЗПИТВАНИЯ ЗА БЕЗОПАСНОСТ И ОСТАТЪЧНИ КОЛИЧЕСТВА,  
ПРЕДКЛИНИЧНИ И КЛИНИЧНИ ОПИТИ ВЪВ ВРЪЗКА С  
ИЗПИТВАНЕТО НА ВЕТЕРИНАРНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ**

## СЪДЪРЖАНИЕ

## ВЪВЕДЕНИЕ И ОБЩИ ПРИНЦИПИ

## ДЯЛ I

ИЗИСКВАНИЯ ЗА ВЕТЕРИНАРНИТЕ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, С  
ИЗКЛЮЧЕНИЕ НА ИМУНОЛОГИЧНИТЕ ВЕТЕРИНАРНИ ЛЕКАРСТВЕ-  
НИ ПРОДУКТИ

## ЧАСТ 1: РЕЗЮМЕ НА ДОСИЕТО

- A. АДМИНИСТРАТИВНА ИНФОРМАЦИЯ
- B. РЕЗЮМЕ НА ХАРАКТЕРИСТИКИТЕ НА ПРОДУКТА, ЕТИКЕТИРАНЕ И ЛИСТОВКА ЗА УПОТРЕБА
- B. ПОДРОБНИ И КРИТИЧНИ РЕЗЮМЕТА

ЧАСТ 2: ФАРМАЦЕФТИЧНА (ФИЗИКОХИМИЧНА, БИОЛОГИЧНА  
ИЛИ МИКРОБИОЛОГИЧНА ИНФОРМАЦИЯ (КАЧЕСТВО))

## Основни принципи и изисквания

- A. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ НА СЪСТАВКИТЕ
  - 1. Качествен състав
  - 2. Обичайна терминология
  - 3. Количествен състав
  - 4. Развитие на фармацията
- B. ОПИСАНИЕ НА ПРОИЗВОДСТВЕНИЯ МЕТОД
- B. КОНТРОЛ НА ИЗХОДНИТЕ МАТЕРИАЛИ
  - 1. Общи изисквания
    - 1.1. Активни субстанции
      - 1.1.1. Активни субстанции, изброени във фармакопеите
      - 1.1.2. Активни субстанции, които не са във фармакопея
      - 1.1.3. Физикохимични характеристики, които могат да повлияят на бионаличността
    - 1.2. Помощни вещества
    - 1.3. Системи за затваряне на опаковката
      - 1.3.1. Активна субстанция
      - 1.3.2. Краен продукт
    - 1.4. Субстанции от биологичен произход
- Г. КОНТРОЛНИ ИЗПИТВАНИЯ, ПРОВЕЖДАНИ НА МЕЖДИННИТЕ ЕТАПИ ОТ ПРОИЗВОДСТВЕНИЯ ПРОЦЕС
- Д. ИЗПИТВАНИЯ НА КРАЙНИЯ ПРОДУКТ
  - 1. Общи характеристики на крайния продукт

▼ M2

2. Идентификация и анализ на активната(ите) субстанция(и)
3. Идентификация и анализ на компонентите на мощното вещество
4. Изпитвания за безопасност
- Е. ИЗПИТВАНЕ ЗА СТАБИЛНОСТ
  1. Активна(и) субстанция(и)
  2. Краен продукт
- Ж. ДРУГА ИНФОРМАЦИЯ

ЧАСТ 3: ИЗПИТВАНИЯ ЗА БЕЗОПАСНОСТ И ОСТАТЪЧНИ КОЛИЧЕСТВА

- А. Изпитвания за безопасност

ГЛАВА I: ПРОВЕЖДАНЕ НА ИЗПИТВАНИЯТА

1. Прецизна идентификация на продукта и на неговата(ите) активна(и) субстанция(и)
2. Фармакология
  - 2.1. Фармакодинамика
  - 2.2. Фармакокинетика
3. Токсикология
  - 3.1. Токсичност при приемане на еднократна доза
  - 3.2. Токсичност при повторно приемане на доза
  - 3.3. Поносимост при прицелните видове
  - 3.4. Репродуктивна токсичност, включително токсичност на развитието
    - 3.4.1. *Изучаване на ефекта върху репродуктивността*
    - 3.4.2. *Изследване на токсичността на развитието*
  - 3.5. Генотоксичност
  - 3.6. Канцерогенност
  - 3.7. Изключения
4. Други изисквания
  - 4.1. Специални изследвания
  - 4.2. Микробиологични свойства на остатъчните количества
    - 4.2.1. *Потенциални ефекти върху човешката чревна флора*
    - 4.2.2. *Потенциални ефекти върху микроорганизми, използвани за промишлената преработка на храни*
- 4.3. Наблюдения при хора
- 4.4. Развитие на резистентност
5. Безопасност на потребителите
6. Оценка на риска за околната среда
  - 6.1. Оценка на риска за околната среда, свързан с ветеринарните лекарствени продукти, които не съдържат или не се състоят от генетично модифицирани организми

▼ M2

- 6.2. Оценка на риска за околната среда, свързан с ветеринарните лекарствени продукти, които съдържат или се състоят от генетично модифицирани организми

ГЛАВА II: ПРЕДСТАВЯНЕ НА ДАННИТЕ И ДОКУМЕНТИТЕ

- Б. Изпитвания на остатъчните количества

ГЛАВА I: ПРОВЕЖДАНЕ НА ИЗПИТВАНИЯТА

1. Въведение
2. Метаболизъм и кинетика на остатъчните количества
  - 2.1. Фармакокинетика (абсорбция, разпространение, метаболизъм, отделяне)
  - 2.2. Изчерпване на остатъчните количества
3. Аналитичен метод при остатъчните количества

ГЛАВА II: ПРЕДСТАВЯНЕ НА ДАННИТЕ И ДОКУМЕНТИТЕ

1. Идентификация на продукта

ЧАСТ 4: ПРЕДКЛИНИЧНИ И КЛИНИЧНИ ОПИТИ

ГЛАВА I: ПРЕДКЛИНИЧНИ ИЗИСКВАНИЯ

- А. Фармакология
  - А.1. Фармакодинамика
  - А.2. Развитие на резистентност
  - А.3. Фармакокинетика
- Б. Поносимост при прицелните животински видове

ГЛАВА II: КЛИНИЧНИ ИЗИСКВАНИЯ

1. Общи принципи
2. Провеждане на клинични опити

ГЛАВА III: ДАННИ И ДОКУМЕНТИ

1. Резултати от предклиничните опити
2. Резултати от клиничните опити

ДЯЛ II

ИЗИСКВАНИЯ ЗА ИМУНОЛОГИЧНИ ВЕТЕРИНАРНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

ЧАСТ 1: РЕЗЮМЕ НА ДОСИЕТО

- А. АДМИНИСТРАТИВНА ИНФОРМАЦИЯ
- Б. РЕЗЮМЕ НА ХАРАКТЕРИСТИКИТЕ НА ПРОДУКТА, ЕТИКЕТИРАНЕ И ЛИСТОВКА ЗА УПОТРЕБА
- В. ПОДРОБНИ И КРИТИЧНИ РЕЗЮМЕТА

ЧАСТ 2: ХИМИЧНА, ФАРМАЦЕФТИЧНА И БИОЛОГИЧНА/МИКРОБИОЛОГИЧНА ИНФОРМАЦИЯ (КАЧЕСТВО)

- А. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ НА СЪСТАВКИТЕ
  1. Качествен състав



▼ M2

2. „Обичайна терминология“
3. Количествен състав
4. Разработване на продукта
- Б. ОПИСАНИЕ НА ПРОИЗВОДСТВЕНИЯ МЕТОД
- В. ПРОИЗВОДСТВО И КОНТРОЛ НА ИЗХОДНИТЕ МАТЕРИАЛИ
  1. Изходни материали, изброени във фармакопеите
  2. Изходни материали, неизброени във фармакопея
    - 2.1. Изходни материали от биологичен произход
    - 2.2. Изходни материали от небиологичен произход
- Г. КОНТРОЛНИ ИЗПИТВАНИЯ ПО ВРЕМЕ НА ПРОИЗВОДСТВЕНИЯ ПРОЦЕС
- Д. КОНТРОЛНИ ИЗПИТВАНИЯ НА КРАЙНИЯ ПРОДУКТ
  1. Общи характеристики на крайния продукт
  2. Идентификация на активната(ите) субстанция(и)
  3. Титър или сила на партидата
  4. Идентификация и анализ на аджуванти
  5. Идентификация и анализ на компонентите на помощното вещество
  6. Изпитвания за безопасност
  7. Изпитване за стерилност и чистота
  8. Остатъчна влажност
  9. Инактивация
- Е. ПОВТОРЯЕМОСТ НА ПАРТИДИТЕ
- Ж. ИЗПИТВАНИЯ ЗА СТАБИЛНОСТ
  3. ДРУГА ИНФОРМАЦИЯ

## ЧАСТ 3: ИЗПИТВАНИЯ ЗА БЕЗОПАСНОСТ

- А. ВЪВЕДЕНИЕ И ОБЩИ ИЗИСКВАНИЯ
- Б. ЛАБОРАТОРНИ ИЗПИТВАНИЯ
  1. Безопасност на прилагането на една доза
  2. Безопасност при еднократно прилагане на свръхдоза
  3. Безопасност при повторно прилагане на една доза
  4. Изследване на репродуктивните способности
  5. Изследване на имунологичните функции
  6. Специални изисквания за живи ваксини
    - 6.1. Разпространение на щама на ваксината
    - 6.2. Разпространение във ваксинираните животни
    - 6.3. Реверсия към вирулентността на атенуирани ваксини
    - 6.4. Биологични свойства на щама на ваксината

▼ M2

- 6.5. Рекомбинация или геномно пресортиране на щамове
- 7. Безопасност на потребителите
- 8. Изследване на остатъчните количества
- 9. Взаимодействия
- В. ТЕРЕННИ ИЗСЛЕДВАНИЯ
- Г. ОЦЕНКА НА РИСКА ЗА ОКОЛНАТА СРЕДА
- Д. ОЦЕНКА, ИЗИСКВАНА ЗА ВЕТЕРИНАРНИТЕ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, КОИТО СЪДЪРЖАТ ИЛИ СЕ СЪСТОЯТ ОТ ГЕНЕТИЧНО МОДИФИЦИРАНИ ОРГАНИЗМИ

## ЧАСТ 4: ИЗПИТВАНИЯ ЗА ЕФИКАСНОСТ

## ГЛАВА I

- 1. Общи принципи
- 2. Провеждане на опитите

## ГЛАВА II

- А. Общи изисквания
- Б. Лабораторни опити
- В. Теренни опити

## ЧАСТ 5: ДАННИ И ДОКУМЕНТИ

- А. ВЪВЕДЕНИЕ
- Б. ЛАБОРАТОРНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ
- В. ТЕРЕННИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

## ЧАСТ 6: БИБЛИОГРАФСКА СПРАВКА

## ДЯЛ III

## ИЗИСКВАНИЯ ЗА СПЕЦИФИЧНИ ЗАЯВЛЕНИЯ ЗА РАЗРЕШИТЕЛНИ ЗА ПУСКАНЕ НА ПАЗАРА

- 1. Генерични ветеринарни лекарствени продукти
- 2. Сходни биологични ветеринарни лекарствени продукти
- 3. Утвърдена ветеринарномедицинска употреба
- 4. Комбинирани ветеринарни лекарствени продукти
- 5. Заявления за информирано съгласие
- 6. Документация за заявленията в изключителни случаи
- 7. Комбинирани заявления за разрешителни за пускане на пазара

## ДЯЛ IV

## ИЗИСКВАНИЯ ЗА ЗАЯВЛЕНИЯ ЗА РАЗРЕШИТЕЛНИ ЗА ПУСКАНЕ НА ПАЗАРА НА КОНКРЕТНИ ВЕТЕРИНАРНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

- 1. ИМУНОЛОГИЧНИ ВЕТЕРИНАРНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ
- 2. ХОМЕОПАТИЧНИ ВЕТЕРИНАРНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

## ▼ M2

## ВЪВЕДЕНИЕ И ОБЩИ ПРИНЦИПИ

1. Данните и документите, които трябва да се приложат към заявлението за разрешително за пускане на пазара по силата на членове 12—13г, се представят съгласно изискванията, посочени в настоящото приложение, и вземат предвид упътването, публикувано от Комисията в „*Правила за лекарствените продукти в Европейския съюз*“, том 6 Б, „Указания към заявителите, ветеринарни лекарствени продукти, представяне и съдържание на досието“.
2. Заявителите съставят досието за заявление за разрешително за пускане на пазара, като вземат също така под внимание настоящите познания в областта на ветеринарната медицина, както и научните насоки за качеството, безопасността и ефикасността на ветеринарните лекарствени продукти, публикувани от Европейската агенция по лекарствата (наричана по-долу „агенцията“), и останалите фармацевтични насоки на Общността, публикувани от Комисията в различни томовете на „*Правила за лекарствените продукти в Европейския съюз*“.
3. За ветеринарните лекарствени продукти, различни от имунологичните ветеринарни лекарствени продукти, по отношение на частта от документацията, която се отнася до (фармацевтичното) качество (физико-химични, биологични и микробиологични изпитвания), са приложими всички съответни монографии, включително общите монографии и общите глави от *Европейската фармакопея*. За имунологичните ветеринарни лекарствени продукти, по отношение на частите от досието, които се отнасят до качеството, безопасността и ефикасността, са приложими всички съответни монографии, включително общите монографии и общите глави от *Европейската фармакопея*.
4. Производственият процес съответства на изискванията на Директива 91/412/ЕИО на Комисията <sup>(1)</sup> за определяне на принципите и насоките за ветеринарномедицинските продукти и на принципите и насоките за добра производствена практика (ДПП), публикувани от Комисията в „*Правила за лекарствените продукти в Европейския съюз*“, том 4.
5. В заявлението се включва всяка информация, която е от значение за оценката на съответния ветеринарен лекарствен продукт, независимо дали е благоприятна или неблагоприятна. По-специално се посочат всички данни от незавършено или прекъснато изпитване или опит с ветеринарния лекарствен продукт.
6. Фармакологичните и токсикологичните изпитвания и изпитванията за остатъчни количества и безопасност се провеждат съгласно разпоредбите за добра лабораторна практика (ДЛП), посочени в директиви 2004/10/ЕО на Европейския парламент и на Съвета <sup>(2)</sup> и 2004/9/ЕО на Европейския парламент и на Съвета <sup>(3)</sup>.
7. Държавите-членки гарантират, че всички опити с животни се провеждат в съответствие с Директива 86/609/ЕИО на Съвета <sup>(4)</sup>.
8. С оглед мониторинг на оценката на съотношението риск—полза на компетентния орган се представя всяка нова информация извън първоначалното заявление, както и цялата информация, свързана с фармакологична бдителност. След предоставяне на разрешителното за пускане на пазара, всяко изменение на данните в досието се представя на компетентните органи в съответствие с регламенти (ЕО) № 1084/2003 <sup>(5)</sup> или (ЕО) № 1085/2003 <sup>(6)</sup> на Комисията по отношение на разрешените ветеринарни лекарствени продукти, съгласно съответните определения в член 1 от посочените регламенти.
9. В досието се прави оценка на риска за околната среда, свързан с освобождаването на ветеринарни лекарствени продукти, които съдържат или се състоят от генетично модифицирани организми (ГМО) по смисъла на член 2 от Директива 2001/18/ЕО на Европейския парламент и на Съвета <sup>(7)</sup>. Информацията се представя в съответствие с разпоредбите на Директива 2001/18/ЕО и на Регламент (ЕО)

<sup>(1)</sup> ОВ L 228, 17.8.1991 г., стр. 70.

<sup>(2)</sup> ОВ L 50, 20.2.2004 г., стр. 44.

<sup>(3)</sup> ОВ L 50, 20.2.2004 г., стр. 28.

<sup>(4)</sup> ОВ L 358, 18.12.1986 г., стр. 1.

<sup>(5)</sup> ОВ L 159, 27.6.2003 г., стр. 1.

<sup>(6)</sup> ОВ L 159, 27.6.2003 г., стр. 24.

<sup>(7)</sup> ОВ L 106, 17.4.2001 г., стр. 1.

▼ **M2**

№ 726/2004 на Европейския парламент и на Съвета <sup>(1)</sup>, като се вземат предвид ръководствата, публикувани от Комисията.

10. По отношение на заявленията за разрешителни за пускане на пазара на ветеринарни лекарствени продукти, предназначени за животински видове и показания, представляващи по-малки пазарни сектори, може да се прилага по-гъвкав подход. В подобни случаи следва да се вземат предвид съответните научни ръководства и/или научни консултации.

Настоящото приложение е разделено на четири дяла:

В дял I се описват стандартизираните изисквания за заявленията за ветеринарни лекарствени продукти, с изключение на имунологичните ветеринарни лекарствени продукти.

В дял II се описват стандартизираните изисквания за заявленията за имунологични ветеринарни лекарствени продукти.

В дял III се описват специфичните видове досиета и изисквания за разрешителните за пускане на пазара.

В дял IV се описват изискванията за досието за определени видове ветеринарни лекарствени продукти.

## ДЯЛ I

**ИЗИСКВАНИЯ ЗА ВЕТЕРИНАРНИТЕ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ,  
С ИЗКЛЮЧЕНИЕ НА ИМУНОЛОГИЧНИТЕ ВЕТЕРИНАРНИ  
ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ**

Посочените по-долу изисквания се прилагат за ветеринарните лекарствени продукти, с изключение на имунологичните ветеринарни лекарствени продукти, освен ако в дял III не е предвидено друго.

ЧАСТ I: *РЕЗЮМЕ НА ДОСИЕТО*

## A. АДМИНИСТРАТИВНА ИНФОРМАЦИЯ

Ветеринарният лекарствен продукт, предмет на заявлението, се идентифицира чрез неговото наименование и наименованието на активната(ите) субстанция(и), както и с дозировката и фармацевтичната форма, метода и начина на приложение (вж. член 12, параграф 3, буква е) от директивата) и описание на крайния вид на продукта, в това число опаковането, етикетирването и листовката за употреба (вж. член 12, параграф 3, буква л) от директивата).

Посочват се името и адресът на заявителя, както и името и адресът на производителите и на местата, включени в различните етапи на производство, изпитване и освобождаване (включително производителя на крайния продукт и производителя или производителите на активната(ите) субстанция(и), и ако е необходимо, името и адресът на вносителя.

Заявителят идентифицира броя и заглавията на томове на документацията, представена в подкрепа на заявлението, и посочва какви проби, ако има такива, също са предоставени.

Към административната информация се прилага документ, който доказва, че производителят има разрешително за производството на въпросните ветеринарни лекарствени продукти съгласно посоченото в член 44, както и списък на държавите, в които е получено разрешително, копия от всички резюмета на характеристиките на продукта съгласно член 14, одобрени от държавите-членки, и списък на държавите, в които е подадено или отказано заявление.

## B. РЕЗЮМЕ НА ХАРАКТЕРИСТИКИТЕ НА ПРОДУКТА, ЕТИКЕТИРАНЕ И ЛИСТОВКА ЗА УПОТРЕБА

Заявителят предлага резюме на характеристиките на продукта в съответствие с член 14 от настоящата директива.

Представя се предложение за текст на етикета за първичната и външната опаковка в съответствие с дял V от настоящата директива, заедно с листовка за употреба, ако се изисква такава по силата на член 61. Освен това заявителят предоставя един или повече образци или модели на крайния

<sup>(1)</sup> ОВ L 136, 30.4.2004 г., стр. 1.

▼ **M2**

вид на ветеринарния лекарствен продукт на поне един от официалните езици на Европейския съюз; моделът може да се представи в черно-бял вид и в електронен формат, в случай че е получено предварително разрешение от компетентния орган.

**В. ПОДРОБНИ И КРИТИЧНИ РЕЗЮМЕТА**

В съответствие с член 12, параграф 3, се представят подробни и критични резюмета относно фармацевтичните (физикохимични, биологични или микробиологични) изпитвания, на изпитванията за безопасност и остатъчни количества, на предклиничните и клиничните опити и на изпитанията за оценка на потенциалния риск, който ветеринарният медицински продукт представлява за околната среда.

Всяко подробно и критично резюме се изготвя в светлината на научните познания в момента на подаване на заявлението. То съдържа оценка на различните изпитвания и опити, които съставляват досието за разрешително за пускане на пазара, и разглежда всички, свързани с оценката на качеството, безопасността и ефикасността на ветеринарния лекарствен продукт въпроси. То включва подробните резултати от проведените изпитвания и опити и точни библиографски справки.

Всички важни данни се обобщават в допълнение, по възможност в таблична или графична форма. Подробните и критични резюмета и допълненията съдържат точно позоваване на информацията, съдържаща се в основната документация.

На подробните и критични резюмета се поставя подпис и дата, а информацията относно образованието, квалификацията и професионалния опит на автора се прибавя като приложение. Посочва се професионалната връзка между автора и заявителя.

В случай че активната субстанция е била включена в състава на лекарствен продукт за хуманна употреба, разрешен в съответствие с изискванията на приложение I към Директива 2001/83/ЕО на Европейския парламент и на Съвета <sup>(1)</sup>, цялостното резюме за качеството, предвидено в модул 2, раздел 2.3 от посоченото приложение, може да замени резюмето на документацията относно активната субстанция или продукта, както е целесъобразно.

Когато компетентният орган обяви публично, че химичната, фармацевтичната и биологичната/микробиологичната информация за крайния продукт може да бъде включена в досието само във формата на Общ технически документ (ОТД), подробното и критично резюме на резултатите от фармацевтичните изпитвания може да бъде представено във формат на цялостно резюме на качеството.

При заявление за животински видове или за показания, които представляват по-малки пазарни сектори, форматът на цялостно резюме на качеството може да бъде използван без предварително съгласие на компетентните органи.

**ЧАСТ 2: ФАРМАЦЕВТИЧНА (ФИЗИКОХИМИЧНА, БИОЛОГИЧНА ИЛИ МИКРОБИОЛОГИЧНА ИНФОРМАЦИЯ (КАЧЕСТВО))****Основни принципи и изисквания**

Данните и документите, които съпровождат заявлението за разрешително за пускане на пазара съгласно член 12, параграф 3, буква й), първо тире, се подават съгласно изискванията по-долу.

Фармацевтичните (физикохимични, биологични или микробиологични) данни за активната(и) субстанция(и) и за крайния ветеринарен лекарствен продукт включват информация относно производствения процес, характеристиките и свойствата, процедурите и изискванията за контрол на качеството и относно стабилността, както и описание на състава, разработването и представянето на ветеринарния лекарствен продукт.

Прилагат се всички монографии, включително общите монографии и общите глави от *Европейската фармакопея*, или, ако няма такива, се прилагат тези на дадена държава-членка.

При всички процедури по изпитване се спазват критериите за анализ и контрол на качеството на изходните материали и крайния продукт и

<sup>(1)</sup> ОВ L 311, 28.11.2001 г., стр. 67.

▼ **M2**

следва да се вземат предвид установените ръководства и изисквания. Предоставят се резултатите от изследванията за валидиране.

Всяка/всячки процедура(и) на изпитване се описва(т) достатъчно подробно, така че да бъде възможно да се възпроизведе(ат) при контролни изпитвания, провеждани по искане на компетентния орган; всяка специална апаратура и оборудване, които могат да се използват, се описват в значителни подробности, по възможност придружени със схема. Ако е необходимо, към формулата на лабораторните реактиви се прилага методът за приготвяне. При процедури на изпитване, включени в *Европейската фармакопея* или фармакопеята на дадена държава-членка, това описание може да се замени с подробно позоваване на въпросната фармакопея.

Когато е необходимо, се използват справочни химични и биологични материали от *Европейската фармакопея*. Ако са използвани други референтни препарати и стандарти, те се идентифицират и описват подробно.

В случай че активната субстанция е била включена в лекарствен продукт за хуманна употреба, разрешен в съответствие с изискванията на приложение I към Директива 2001/83/ЕО, химичната, фармацевтичната и биологичната/микробиологичната информация, предвидена в модул 3 от посочената директива, може да замени документацията относно активната субстанция или крайния продукт, както е целесъобразно.

Химичната, фармацевтичната и биологичната/микробиологичната информация за активната субстанция или крайния продукт може да бъде включена в досието във формат на ОТД само в случай, че компетентният орган публично е обявил тази възможност.

При заявление за животински видове или за показания, които представляват по-малки пазарни сектори, форматът на ОТД може да бъде използван без предварителното съгласие на компетентните органи.

## A. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ НА СЪСТАВКИТЕ

### 1. Качествен състав

Под „качествен състав“ на всички съставки на лекарствения продукт се разбира посочването или описанието на:

- активната(ите) субстанция(и);
- съставките на помощните вещества, независимо от тяхното естество или използваните количества, включително оцветители, консерванти, аджуванти, стабилизатори, сгъстителни, емулгатори, есенции и ароматни вещества;
- съставките за външната обвивка на ветеринарните лекарствени продукти — капсули, желатинови капсули и т.н., предназначени да се поемат от животни или, най-общо, да се предписват на животни.

Тази информация се допълва от съответни данни за непосредствената опаковка и за вторичната опаковка, ако има такава, и, при необходимост, за начина на затваряне, заедно с подробности за устройствата, с които се използва или прилага лекарственият продукт и които се доставят с лекарствения продукт.

### 2. Обичайна терминология

Независимо от прилагането на другите разпоредби на член 12, параграф 3, буква в), обичайната терминология, която следва да се използва при описване на съставките на ветеринарните лекарствени продукти, означава:

- по отношение на съставките, които са включени в *Европейската фармакопея* или, ако не са включени в нея, в националната фармакопея на една от държавите-членки, основното заглавие в началото на въпросната монография, с позоваване на съответната фармакопея;
- по отношение на другите съставки, международното непатентно наименование (INN), препоръчано от Световната здравна организация (СЗО), което може да се придружава от друго непатентно наименование, или, в противен случай, от точното научно наименование; съставките, които нямат международно непатентно наименование или точно научно обозначение се описват като се посочва по какъв начин и от какво са приготвени и, при необходимост, тази информация се допълва от съответни подробности;

## ▼ M2

— по отношение на оцветителите, обозначаване с определения за тях „E“ код в Директива 78/25/ЕИО на Съвета <sup>(1)</sup>.

### 3. Количествен състав

3.1. За да се посочи „количественият състав“ на всички активни субстанции на ветеринарните лекарствени продукти, е необходимо, в зависимост от съответната фармацевтична форма, за всяка активна субстанция да се определи масата или броя единици за биологична активност, или за единица дозировка, или за единица маса или обем.

Единици за биологична активност се използват при субстанции, които не могат да бъдат химически определени. Когато дадена международна единица за биологична активност е определена от Международната здравна организация, се използва именно тази единица. Когато не е определена международна единица за биологична активност, единиците за биологична активност се изразяват по такъв начин, че да представят недвусмислена информация относно активността на субстанциите посредством използване, където е приложимо, на единиците от *Европейската фармакопея*.

Когато е възможно, се отбелязва биологичната активност за единица маса или обем. Тази информация се допълва:

- за единична доза препарати, с масата или единиците за биологична активност на всяка активна субстанция в единична опаковка, като се взема предвид полезният обем на продукта, след възстановяване, ако е необходимо,
- за ветеринарни лекарствени продукти, които следва да се предписват на капки, с масата или единиците за биологична активност на всяка активна субстанция, съдържаща се в капката или в броя капки, отговарящи на 1 ml или 1 g от препарата,
- за сиропи, емулсии, гранулни препарати и други фармацевтични форми, които следва да се предписват в измерени количества, с масата или единиците за биологична активност на всяка активна субстанция за измерено количество.

3.2. Активни субстанции, присъстващи във вид на съединения или производни, се описват количествено чрез общата им маса и, ако е необходимо или уместно, чрез масата на активната единица или единици в молекулата.

3.3. За ветеринарните лекарствени продукти, съдържащи активна субстанция, която е предмет на заявление за разрешително за първоначално пускане на пазара в някоя държава-членка, количественото посочване на активна субстанция, която е сол или хидрат, се изразява системно чрез масата на активната единица или единици в молекулата. Количественият състав на всички разрешени впоследствие ветеринарни лекарствени продукти в държавите-членки се изразява по същия начин за същата активна субстанция.

### 4. Развитие на фармацията

Предоставя се обяснение за избора на състава, съставките, непосредствената опаковка, евентуалната допълнителна опаковка, външната опаковка, ако има такава, предвидената функция на помощните вещества в крайния продукт и производствения метод на крайния продукт. Това обяснение се подкрепя с научни данни за развитието на фармацията. Посочва се предозирането с обяснение за него. Целесъобразно е да се докаже, че микробиологичните характеристики (микробиологична чистота и антимикробно действие) и указанието за приложение са подходящи за предвиденото приложение на ветеринарния лекарствен продукт, както е посочено в досието на заявлението за разрешително за пускане на пазара.

#### Б. ОПИСАНИЕ НА ПРОИЗВОДСТВЕНИЯ МЕТОД

Посочват се името, адресът и отговорността на всеки производител, както и всяко едно предложено място или съоръжение за производство, включено в производствения процес и в изпитванията.

Описанието на производствения метод, придружаващо заявлението за разрешително за пускане на пазара съгласно член 12, параграф 3, буква г), се

<sup>(1)</sup> ОВ L 11, 14.1.1978 г., стр. 18.

▼ **M2**

изготвя по такъв начин, че да дава правилна представа за естеството на използваните операции.

За тази цел то трябва да включва най-малкото:

- отбелязване на различните етапи на производство, така че да може да се направи оценка дали е възможно използваните процеси при производството на фармацевтичната форма да са довели до неблагоприятна промяна на съставките,
- в случай на непрекъснато производство, пълни подробности относно предпазните мерки, които са предприети за гарантиране на хомогеността на крайния продукт,
- действителната производствена формула, с количествени данни за всички използвани субстанции, количествата помощни вещества, посочени приблизително, доколкото фармацевтичната форма го налага; отбелязване на всички субстанции, които могат да изчезнат в процеса на производство; всяко предозиране трябва да е отбелязано и обосновано,
- отбелязване на етапите на производство, по време на които се вземат проби с цел осъществяване на контролни изпитвания и се прилагат съответните ограничения, когато останалите данни в документите, които са в подкрепа на заявлението, показват, че тези изпитвания са необходими за извършване на качествен контрол на крайния продукт,
- експериментални изследвания за валидиране на производствения процес и, при целесъобразност — схема за валидиране на партидите в етап на производство,
- за стерилни продукти, при които са използвани условия на стерилизация, които не отговарят на стандартите от фармакопеята, данни за процесите на стерилизация и/или използваните асептични процедури.

## V. КОНТРОЛ НА ИЗХОДНИТЕ МАТЕРИАЛИ

### 1. Общи изисквания

За целите на настоящия параграф „изходни материали“ означава всички съставки на ветеринарния лекарствен продукт и, ако е необходимо, на неговата опаковка, включително и системата ѝ на затваряне, както е посочено в раздел A, точка 1 по-горе.

Досието включва спецификациите и информацията относно изпитванията, които трябва да бъдат проведени за контрола по качеството на всички партии изходни материали.

Рутинните изпитвания, провеждани на всяка партида изходни материали, трябва да отговарят на посоченото в заявлението за разрешително за пускане на пазара. Ако се използват изпитвания, различни от тези посочени във фармакопея, това се обосновава с предоставянето на доказателство, че изходните материали отговарят на изискванията за качество на тази фармакопея.

Когато за изходен материал, активна субстанция или помощно вещество е издаден сертификат за годност от Европейската дирекция по качеството на лекарствата и здравеопазването, този сертификат представлява позоваване на съответната монография от *Европейската фармакопея*.

Когато се прави позоваване на сертификат за годност, производителят представя на заявителя писмено уверение, че производственият процес не е бил подлаган на изменения от момента на издаването на сертификата за годност от Европейската дирекция по качеството на медикаментите и здравеопазването.

За да се докаже, че изходните материали съответстват на определената спецификация, се представя сертификат за анализ.

#### 1.1. Активни субстанции

Посочват се името, адресът и отговорността на всеки производител, както и всяко едно предложено място или съоръжение за производство, включено в производствения процес и в изпитванията на активната субстанция.

За добре определена активна субстанция, производителят на активната субстанция или заявителят могат да направят така, че следната информация да бъде подадена от производителя на активната субстанция като отделен



## ▼ M2

документ директно до компетентните органи, във вид на основна документация на активната субстанция:

- а) подробно описание на производствения процес;
- б) описание на контрола по качеството по време на производството;
- в) описание на процеса на валидиране.

В този случай производителят предоставя все пак на заявителя всички данни, които може да са необходими на последния, за да поеме отговорност за ветеринарния лекарствен продукт. Производителят потвърждава писмено на заявителя, че осигурява повторяемост на партидите и няма да променя производствения процес или спецификациите, без да информира заявителя. Документите и данните в подкрепа на заявлението за такава промяна, се предоставят на компетентните органи; тези документи и данни се предоставят и на заявителя, когато засягат неговата част от основната документация на активната субстанция.

Освен това, в случай на липса на сертификат за годност за активната субстанция, се предоставя информация относно производствения метод, контрола по качеството и примесите, както и доказателство за молекулната структура.

1. Информацията относно производствения процес включва описание на производствения процес на активната субстанция, което представлява поетия от заявителя ангажимент, по отношение на производството на активната субстанция. Всички материали, необходими за целите на производството на активната(и) субстанция(и), се представят във вид на списък, като се определя мястото на всеки материал в производствения процес. Представя се информация относно качеството и контрола на тези материали. Представя се информация, която да показва, че материалите отговарят на нормите, които съответстват на предвиденото за тях приложение.
2. Информацията относно контрола по качеството включва изпитванията (в това число и критериите за приемане), провеждани на всеки важен етап, информацията относно качеството и контрола на междинните вещества, както и процеса на валидиране и/или проучванията за оценка, както е целесъобразно. Тя включва, при необходимост, и данни относно валидирането на методите за анализ, приложени върху активната субстанция.
3. В информацията относно примесите се посочват предвидимите примеси, наред с нивото и естеството на наблюдаваните примеси. Тя включва, при необходимост, и сведения относно безопасността на тези примеси.
4. За биотехнологичните ветеринарни лекарствени продукти, доказателството за молекулния състав включва схематичната аминокиселинна последователност и относителната молекулна маса.

#### 1.1.1. Активни субстанции, изброени във фармакопите

Общите и специфични монографии от *Европейската фармакопея* са приложими за всички активни субстанции, посочени в нея.

За съставките, отговарящи на изискванията на *Европейската фармакопея* или фармакопеята на една от държавите-членки, се счита, че са в съответствие в достатъчна степен с член 12, параграф 3, буква и). В този случай описанието на аналитичните методи и процедури се заменя във всеки един съответен раздел със съответно позоваване на въпросната фармакопея.

В случай че спецификация, съдържаща се в монография от *Европейската фармакопея* или от националната фармакопея на държава-членка, е недостатъчна, за да осигури качеството на субстанцията, компетентните органи могат да изискат от заявителя по-подходящи спецификации, в това число и граници за конкретни примеси, придружени с валидирани процедури за анализ.

Компетентните органи информират органите, отговорни за въпросната фармакопея. Титулярят на разрешителното за пускане на пазара представя подробности за предпологаемите недостатъчни сведения и приложените допълнителни спецификации на органите, от чиято компетентност е въпросната фармакопея.

При липса на монография за дадена активна субстанция в *Европейската фармакопея* и в случай че активната субстанция е описана във фармакопеята на държава-членка, тази монография може да се приложи.

## ▼ M2

В случай че активната субстанция не е описана нито в *Европейската фармакопея*, нито във фармакопеята на държава-членка, съответствие с монография от фармакопеята на трета страна може да бъде прието, при условие че нейната годност бъде доказана; в подобни случаи заявителят представя копие от монографията, придружено от превод, когато това е необходимо. Представя се информация, която да показва възможността монографията да осъществява адекватен контрол на качеството на активната субстанция.

## 1.1.2. Активни субстанции, които не са във фармакопея

Съставки, които не фигурират в нито една фармакопея, се описват във вид на монография със следните заглавия:

- а) наименованието на съставката, отговарящо на изискванията на раздел А, точка 2, се допълва от търговски или научни синоними;
- б) определението на субстанцията, изразено във форма, сходна на използваната в *Европейската фармакопея*, се придружава от необходими обяснителни доказателства, и по-специално относно молекулната структура. Когато субстанциите могат да бъдат описани само по производствения им метод, описанието е достатъчно подробно, за да характеризира субстанцията, която е константа по състав и ефекти;
- в) методите за идентификация могат да бъдат описани под формата на цялостни техники, които се използват при производството на субстанцията, и под формата на изпитвания, които трябва да се извършват рутинно;
- г) изпитванията за чистота се описват във връзка с всеки отделен предвидим примес, и по-специално тези, които могат да имат нежелан ефект, и, ако е необходимо, тези, които предвид комбинацията от субстанции, за които се отнася заявлението, могат да повлияят неблагоприятно на стабилността на лекарствения продукт или да нарушат аналитичните резултати;
- д) изпитванията и границите на контролните параметри за крайния продукт като размер на частиците и стерилност се описват и, при необходимост, методите се валидират;
- е) по отношение на комплексните субстанции от растителен или животински произход трябва да се прави разлика между случай, когато многобройни фармакологични ефекти налагат извършването на химичен, физичен или биологичен контрол върху основните необходими компоненти, и случай на субстанции, съдържащи една или повече групи от елементи с подобно действие, по отношение на които цялостният метод за анализ може да се приеме.

Тези сведения показват, че предложеният набор от процедури на изпитване е достатъчен за контролиране качеството на активната субстанция от определения източник.

## 1.1.3. Физикохимични характеристики, които могат да повлияят на бионаличността

Следната информация относно активните субстанции, независимо дали са включени или не във фармакопеята, се предоставя като част от цялостното описание на активните субстанции, ако бионаличността на ветеринарния лекарствен продукт зависи от тях:

- кристална форма и коефициенти на разтворимост,
- размер на частиците след пулверизация, ако е необходимо,
- състояние на хидратация,
- коефициент на деление на масло/вода,
- рК/рН стойности.

Първите три тирета не се отнасят за субстанции, използвани само в разтвор.

## 1.2. Помощни вещества

Общите и специфични монографии от *Европейската фармакопея* са приложими за всички субстанции, посочени в нея.

Помощните вещества отговарят на изискванията на съответната монография от *Европейската фармакопея*. Когато такава монография не съществува, е

▼ **M2**

възможно да се направи позоваване на фармакопеята на държава-членка. При липса на такава монография, е възможно да се направи позоваване на фармакопеята на трета държава. В този случай се доказва годността на тази монография. При необходимост, допълнителни на контролните параметри изпитвания, като размер на частиците, стерилност, остатъчни разтворители, допълват изискванията на монографията. При липса на монография от фармакопея се пристъпва към предлагане и обосноваване на спецификация. Спазват се изискванията за спецификациите, изложени в раздел 1.1.2 (букви а)—д)) за активната субстанция. Представят се предложените методи и придружаващите ги данни относно валидирането.

Оцветителите, които влизат в състава на ветеринарните лекарствени продукти, отговарят на изискванията на Директива 78/25/ЕИО, с изключение на определени ветеринарни лекарствени продукти за локална употреба, като каишки против паразити и ушни марки, при които използването на други оцветители е обосновано.

Оцветителите отговарят на изискванията за чистота, определени в Директива 95/45/ЕО на Комисията <sup>(1)</sup>.

За новите помощни вещества, а именно помощните вещества, които се използват за първи път във ветеринарен лекарствен продукт или се отличават с нов начин на приложение, се описват в пълни подробности производството, характеристиката и контролът с взаимни позовавания на подкрепящите данни за безопасността — както клинични, така и неклинични.

### 1.3. Системи за затваряне на опаковката

#### 1.3.1. Активна субстанция

Дава се информация относно системите за затваряне на опаковката на активната субстанция. Изискваното ниво на информация се определя от физичното състояние (течно, твърдо) на активната субстанция.

#### 1.3.2. Краен продукт

Дава се информация относно системите за затваряне на опаковката на крайния продукт. Изискваното ниво на информация се определя от начина на приложение на ветеринарния лекарствен продукт и от физичното състояние (течно, твърдо) на формата на дозиране.

Опаковъчните материали отговарят на изискванията на съответната монография от *Европейската фармакопея*. Когато такава монография не съществува, е възможно да се направи позоваване на фармакопеята на държава-членка. При липса на такава монография е възможно да се направи позоваване на фармакопеята на трета държава. В този случай се доказва годността на тази монография.

При отсъствие на монография от фармакопея, за опаковъчния материал се пристъпва към предлагане и обосноваване на спецификация.

Представят се научни данни относно избора и годността на опаковъчния материал.

За новите опаковъчни материали, които са в непосредствен контакт с продукта, се представя информация относно техния състав, производство и безопасност.

За всяко едно устройство за дозиране или прилагане на продукта, което се доставя с ветеринарния лекарствен продукт, се представя информация относно спецификациите и, при необходимост, данни относно изпълнението.

### 1.4. Субстанции от биологичен произход

Когато изходни материали като микроорганизми, тъкани от растителен или животински произход, клетки или течности (включително кръв) от човешки или животински произход или биотехнологично конструирани клетки се използват при производството на ветеринарни лекарствени продукти, произходът и хронологията на изходните материали се описват и документират.

Описанието на изходния материал включва производствена стратегия, пречиствателни/дезактивиращи процедури с тяхното валидиране и всички

<sup>(1)</sup> ОВ L 226, 22.9.1995 г., стр. 1.

▼ M2

контролни процедури по време на процеса, предназначени да гарантират качеството, безопасността и повторяемостта на партидите на крайния продукт.

Когато се използват клетъчни банки, се демонстрира, че клетъчните характеристики са останали непроменени на преходното ниво, използвано при производството и след него.

Семенни материали, клетъчни банки и серумни банки и, когато е възможно, изходните материали, от които са получени, се изпитват за външни агенти.

При използване на изходни материали от животински или човешки произход се описват мерките за гарантиране на отсъствието на потенциални патогенни агенти.

Ако наличието на потенциално патогенни външни агенти е неизбежно, материалът се използва само когато последваща обработка гарантира тяхното премахване и/или инактивиране и това се валидира.

Представя се документация, в която се удостоверя съответствието на семенните материали, клетъчните семена, серумните партиди и останалите материали от животински произход, които участват в предаването на трансмисивната спонгиформна енцефалопатия (ТСЕ), с Обяснителните бележки към Ръководството за намаляване на риска от предаване на животински агенти, предизвикващи спонгиформна енцефалопатия чрез хуманни и ветеринарни лекарствени продукти <sup>(1)</sup>, както и със съответната монография от *Европейската фармакопея*. Сертификатът за годност, издаден от Европейската дирекция по качеството на лекарствата и здравеопазването, с позоваване на съответната монография от *Европейската фармакопея*, може да се използва за удостоверяване на съответствието.

#### Г. КОНТРОЛНИ ИЗПИТВАНИЯ, ПРОВЕЖДАНИ НА МЕЖДИННИТЕ ЕТАПИ ОТ ПРОИЗВОДСТВЕНИЯ ПРОЦЕС

Досието включва данни за контролните изпитвания на продукта, които могат да се провеждат на междинен етап от производствения процес с оглед обезпечаването на последователността на техническите характеристики и производствения процес.

Тези изпитвания са от основно значение за проверката на съответствието на ветеринарния лекарствен продукт с формулата, когато, по изключение, заявителят предложи аналитичен метод за изпитване на крайния продукт, който не включва анализ на всички активни субстанции (или на всички компоненти на помощното вещество, подлежащи на същите изисквания като активните субстанции).

Горепосоченото се прилага, когато контролът на качеството на крайния продукт зависи от контролните изпитвания по време на производството, по-специално, ако субстанцията се определя основно с нейния производствен метод.

Когато междинен продукт може да бъде складиран преди по-нататъшна обработка или първично съединяване, въз основа на данните от изследванията на стабилността се определя срок на съхранение за междинния продукт.

#### Д. ИЗПИТВАНИЯ НА КРАЙНИЯ ПРОДУКТ

За контрола на крайния продукт, партидата краен продукт включва всички единици на дадена фармацевтична форма, направени от същото начално количество материал и преминали през същите производствени серии и/или операции по стерилизиране или, в случай на непрекъснат производствен процес, всички единици, произведени за определен период от време.

В заявлението за разрешително за пускане на пазара се изброяват тези изпитвания, които се провеждат рутинно върху всяка партида краен продукт. Посочва се честотата на изпитванията, които не се провеждат рутинно. Границите при освобождаването трябва да се посочат.

Досието включва данни, свързани с контролните изпитвания на крайния продукт при освобождаване. Те се представят в съответствие с изложените по-долу изисквания.

<sup>(1)</sup> ОВ С 24, 28.1.2004 г., стр. 6.

**▼ M2**

Разпоредбите на съответните монографии и общи глави от *Европейската фармакопея* или, ако няма такива, на държава-членка, са приложими за всички продукти, определени в тях.

Ако се използват процедури по изпитване или граници, различни от посочените в съответните монографии и общите глави на *Европейската фармакопея*, или ако няма такива, във фармакопеята на държава-членка, това се обосновава с предоставянето на доказателство, че ако се изпитва в съответствие с тези монографии, крайният продукт отговаря на изискванията за качество на тази фармакопея за съответната фармацевтична форма.

**1. Общи характеристики на крайния продукт**

Определени изпитвания на общите характеристики на продукта винаги се включват в изпитванията на крайния продукт. Тези изпитвания, когато е приложимо, се отнасят до контрола на средните стойности за маса и максималните отклонения, механичните, физичните или микробиологичните изпитвания, органолептичните характеристики и физичните характеристики като плътност, рН, индекс на рефракция. За всяка от тези характеристики стандартите и границите на отклонение се определят от заявителя за всеки отделен случай.

Условията на изпитванията, когато е подходящо, използваното оборудване/апаратура и стандартите се описват с точни подробности, когато не фигурират в *Европейската фармакопея* или във фармакопеята на държава-членка; същото се прилага в случаите, когато методите, предписани от тези фармакопеи, не са приложими.

Освен това, твърдите фармацевтични форми, които следва да се прилагат орално, подлежат на *in vitro* изследвания за скоростта на отделяне и разтвяряне на активната(ите) субстанция(и), освен ако не съществуват основания за друго. Тези изпитвания се провеждат и при друг начин на прилагане в случай, че компетентните органи на съответната държава-членка считат това за необходимо.

**2. Идентификация и анализ на активната(ите) субстанция(и)**

Идентификацията и анализът на активната(ите) субстанция(и) се извършват на представителна проба от производствената партида или на определен брой единици дозировка, анализирани индивидуално.

Освен ако няма подходящо основание, максималното приемливо отклонение на съдържанието на активна субстанция в крайния продукт по време на производството не превишава  $\pm 5\%$ .

На базата на тестовете за стабилност производителят предлага и обосновава границите на максималното допустимо отклонение на съдържанието на активното вещество в готовия продукт до края на предложения срок на съхранение.

В определени случаи при особено комплексни смеси, когато анализът на активни субстанции, които са многобройни или са в много малки количества, би наложил сложно проучване, трудно за провеждане за всяка производствена партида, анализът на една или повече активни субстанции в крайния продукт може да се пропусне при изричното условие, че такива анализи се извършват на междинни етапи от производствения процес. Тази опростена техника може да не бъде разширена до определяне на характеристиките на съответните субстанции. Тя се допълва от метод за количествена оценка, позволяваща на компетентния орган да получи потвърждение за съответствието на лекарствения продукт с неговата спецификация след пускането му на пазара.

Биологичният анализ *in vivo* или *in vitro* е задължителен, когато физикохимичните методи не могат да дадат адекватна информация относно качеството на продукта. Такъв анализ, когато е възможно, включва референтни материали и статистически анализ, позволяващи пресмятането на граници на доверие. Когато такива изпитвания не могат да се правят на краен продукт, те могат да се извършват на междинен етап, възможно най-късно в производствения процес.

Когато по време на производството на крайния продукт настъпи разграждане, се посочват максимално допустимите нива на отделните продукти от разграждането и съвкупността от тях непосредствено след производството.

▼ **M2**

Когато данните, посочени в раздел Б, показват, че значително предозиране на активна субстанция се използва при производството на лекарствен продукт, или когато данните относно стабилността показват, че анализът на активната субстанция намалява в склада, описанието на контролните изпитвания върху крайния продукт включва, ако е целесъобразно, химическо и, ако е необходимо, токсико-фармакологично изследване на промените, които е претърпяла тази субстанция, и по възможност определяне на характеристиките и/или анализ на продуктите от разграждането.

### 3. Идентификация и анализ на компонентите на помощното вещество

Изпитването за идентификация и изпитването за горната и долната граница са задължителни за всеки отделен антимикуобиологичен консервант и за всяко едно помощно вещество, което може да повлияе на бионаличността на активната субстанция, освен ако бионаличността не е гарантирана с други подходящи изпитвания. Изпитването за идентификация и изпитването за горната граница са задължителни за всеки антиоксидант и за всяко помощно вещество, които могат да повлияят неблагоприятно върху физиологичните функции, като се включва и изпитване за долната граница на антиоксидантите по време на освобождаване.

### 4. Изпитвания за безопасност

Освен токсико-фармакологичните изпитвания, подадени със заявлението за разрешително за пускане на пазара, данни за изпитванията за безопасност, като стерилност и бактериални ендотоксини, се включват в аналитичните данни, когато такива изпитвания трябва да се направят рутинно, за да се провери качеството на продукта.

## Е. ИЗПИТВАНЕ ЗА СТАБИЛНОСТ

### 1. Активна(и) субстанция(и)

За активната субстанция се определят период на повторно изпитване и условия на съхранение, освен в случаите, когато активната субстанция е предмет на монография от *Европейската фармакопея* и производителят на крайния продукт подлага активната субстанция на цялостно повторно изпитване непосредствено преди включването ѝ в производството на крайния продукт.

Данните за стабилност се представят в подкрепа на определените период на повторно изпитване и условия на съхранение. Видът на проведените изследвания на стабилността, използваните протоколи, приложените процедури за анализ и тяхното валидиране се представят наред с подробните резултати. Представят се ангажиментът по отношение на стабилността и резюме на протокола.

При все това, когато за активната субстанция от предложения източник е налице сертификат за годност и в него се определят период на повторно изпитване и условия на съхранение, за активната субстанция от този източник не се изискват данни относно стабилността.

### 2. Краен продукт

Дава се описание на изследванията, чрез които са определени срокът на съхранение, препоръчаните условия на съхранение и спецификациите в края на срока на съхранение, предложени от заявителя.

Видът на проведените изследвания на стабилността, използваните протоколи, приложените процедури за анализ и тяхното валидиране се представят наред с подробните резултати.

Когато краен продукт изисква възстановяване или разтваряне преди прилагане, се изискват подробна информация за предложения срок на съхранение и спецификация за възстановения/разтворения продукт, подкрепени със съответните данни за стабилност.

При необходимост, в случай на опаковка, съдържаща многократна доза, се представят данни за стабилността с цел обосноваване срока на съхранение на продукта, след първото отваряне, и се определя спецификация по време на употреба.

В случай че е възможно крайният продукт да доведе до образуване на продукти на разграждане, заявителят ги декларира и посочва методите за идентификация, както и процедурите за изпитване.

▼ **M2**

Заклученията съдържат резултатите от анализите, удостоверяващи предложени срок на съхранение и, при целесъобразност, срока на съхранение по време на употреба, при спазване на препоръчителните условия на съхранение и спецификациите на крайния продукт в края на срока на съхранение и, при целесъобразност, срока на съхранение по време на употреба на крайния продукт при препоръчителните условия на съхранение.

Посочва се максимално допустимото ниво на продукти от разграждането и съвкупността от тях в края на срока на съхранение.

Представя се изследване за взаимодействието между продукта и опаковката винаги когато съществува възможност за такова взаимодействие, особено ако това се отнася до инжекционни препарати.

Представят се ангажиментът по отношение на стабилността и резюме на протокола.

**Ж. ДРУГА ИНФОРМАЦИЯ**

В досието може да се включи информацията относно качеството на ветеринарния лекарствен продукт, която не влиза в обхвата на предходните раздели.

За предварителните лекарствени смеси (продукти, предназначени да влязат в състава на лечебни фуражи), се представя информацията относно нивата и начина на включване, хомогенността във фуража, съвместимостта/годността на фуража, стабилността във фуража и предложени срок на съхранение във фуража. Представя се също така и спецификация за лечебния фураж, произведен от тези предварителни смеси в съответствие с препоръчаните инструкции за употреба.

**ЧАСТ 3: ИЗПИТВАНИЯ ЗА БЕЗОПАСНОСТ И ОСТАТЪЧНИ КОЛИЧЕСТВА**

Данните и документите, които съпровождат заявлението за разрешително за пускане на пазара съгласно член 12, параграф 3, буква й), второ и четвърто тире, се подават съгласно изискванията по-долу.

**А. Изпитвания за безопасност****ГЛАВА I: ПРОВЕЖДАНЕ НА ИЗПИТВАНИЯТА**

Документацията за безопасност показва:

- а) потенциалната токсичност на ветеринарния лекарствен продукт и всякакви опасни или нежелани ефекти, които могат да настъпят при предложените условия за употреба при животни; те следва да се оценят във връзка със сериозността на съответното патологично състояние;
- б) потенциалните вредни ефекти за човека от остатъчни количества от ветеринарен лекарствен продукт или субстанция в храни, получени от третирани животни и трудностите, които тези остатъчни количества могат да създадат при промишлената преработка на храни;
- в) потенциалните рискове, които могат да възникнат при излагане на хора под въздействието на ветеринарния лекарствен продукт, например при неговото прилагане на животни;
- г) потенциалните рискове за околната среда в резултат от използването на ветеринарния лекарствен продукт.

Всички резултати са надеждни и общовалидни. Ако е необходимо, се използват математически и статистически процедури за разработването на експерименталните методи и за оценката на резултатите. Освен това се дава информация относно терапевтичния потенциал на продукта и рисковете, свързани с неговата употреба.

В някои случаи може да е необходимо да се тестват метаболитите в изходната смес, когато те представят притеснителни остатъчни количества.

Помощно вещество, използвано за първи път във фармацевтиката, се разглежда като активна субстанция.

**1. Прецизна идентификация на продукта и на неговата(ите) активна(и) субстанция(и)**

— международно непатентно наименование (INN),

**▼ M2**

- наименованието от Международния съюз по теоретична и приложна химия (IUPAC),
- номер по Chemical Abstract Service (CAS),
- терапевтична, фармакологична и химична класификация,
- синоними и съкращения,
- структурна формула,
- молекулна формула,
- молекулно тегло,
- степен на примеси,
- качествен и количествен състав на примесите,
- описание на физическите свойства,
- точка на топене,
- точка на кипене,
- парен натиск,
- разтворимост във вода и органични разтворители, изразена в g/l, като се посочва температурата,
- плътност,
- спектри на рефракция, ротация и т.н.,
- приготвяне на продукта.

**2. Фармакология**

Фармакологичните изследвания са от основно значение за изясняване на механизмите, по които ветеринарния лекарствен продукт предизвиква своя терапевтичен ефект и, следователно, фармакологичните изследвания, провеждани с експериментални и прицелни видове животни, се включват в част 4.

Въпреки това фармакологичните изследвания могат също да помогнат за разбирането на токсикологичните явления. Нещо повече, когато ветеринарен лекарствен продукт предизвиква фармакологични ефекти при липсата на токсична реакция, или при дози по-ниски от тези необходими, за да разкрият токсичност, тези фармакологични ефекти се вземат под внимание при оценката на безопасността на ветеринарния лекарствен продукт.

Следователно документацията относно безопасността винаги се предхожда от подробни данни за фармакологичните изследвания, проведени на лабораторни животни и всяка свързана с това информация, наблюдавана по време на клиничните изследвания с прицелно животно.

**2.1. Фармакодинамика**

Представя се информация относно механизма на действие на активната(ите) субстанция(и), заедно с информация относно първичните и вторичните фармакодинамични ефекти, с цел по-добро разбиране на нежеланите ефекти в изследванията при животните.

**2.2. Фармакокинетика**

Предоставят се данни относно развитието на активното вещество и неговите метаболити във видовете, използвани в токсикологичните изследвания, които обхващат абсорбцията, разпределението, обмяната на веществата и тяхното отделяне. Данните са свързани с констатациите за дозата/ефекта във фармакологичните и токсикологичните изследвания с цел определяне на подходящите нива на излагане. Съпоставянето с фармакокинетичните данни, получени при изследването на целевите видове (част 4, глава I, раздел A.2), се включват в част 4 с оглед определяне уместността на резултатите, получени по време на токсикологичните изследвания на прицелни видове за определяне на токсичността.



▼ **M2****3. Токсикология**

Документацията относно токсикологията е в съответствие с ръководството, публикувано от агенцията във връзка с общия подход на изпитване, и ръководството при определени изследвания. Това ръководство включва:

1. основни изпитвания, задължителни за всеки нов ветеринарен лекарствен продукт, предназначен за употреба от животни, от които се произвежда храна, с оглед оценка на безопасността на всички остатъчни количества в храната, предназначена за човешка консумация;
2. допълнителни изпитвания, които могат да бъдат наложени в зависимост от конкретни токсикологични опасения като тези, свързани със структурата, категорията и начина на действие на активната(ите) субстанция(и);
3. специални изпитвания, които могат да подпомогнат тълкуването на данните, получени по време на основните или допълнителните изпитвания.

Предмет на изследванията е/са активната(ите) субстанция(и), а не приготвеният по формулата продукт. Когато се налага изследване на приготвения по формулата продукт, това се уточнява в текста по-долу.

**3.1. Токсичност при приемане на еднократна доза**

Изследванията на токсичността при приемане на еднократна доза могат да се използват за предвиждане на:

- възможни ефекти от остра свръхдоза при прицелни видове,
- възможни ефекти от случайно прилагане на хора,
- дозите, които могат полезно да бъдат използвани при изследвания на повторното приемане на дозата.

Изследванията на токсичността при приемане на еднократна доза следва да разкрият силните токсични ефекти от субстанцията и времето за тяхното начало и ремисия.

Изследванията, които трябва да бъдат проведени, се подбират с оглед набирането на информация относно безопасността на потребителите, а именно, ако се предполага, че потребителят може да е изложен на значителни количества от ветеринарния лекарствен продукт посредством инхалация или контакт с кожата, тези начини на излагане се подлагат на проучване.

**3.2. Токсичност при повторно приемане на доза**

Изпитванията за токсичност при повторно приемане на доза са предназначени да разкрият всякакви физиологични и/или патологични промени, причинени от повторно прилагане на подложената на изследване активна субстанция или комбинация от активни субстанции, и за определяне на връзката на тези промени с дозировката.

При фармакологично активни субстанции или ветеринарни лекарствени продукти, предназначени само за употреба при животни, от които не се произвежда храна, обикновено е достатъчно да се направи изследване на токсичността при повторно приемане на доза при един вид експериментално животно. Това изследване може да се замени от изследване, проведено с прицелно животно. Честотата и начинът на приложение и продължителността на изследването са избрани, като се имат предвид предложените условия за клинична употреба. Изследователят представя своите основания за степента и продължителността на опитите и избраните дозировки.

При субстанции или ветеринарни лекарствени продукти, предназначени за употреба при животни, от които се произвежда храна, изпитването на токсичността при повторно приемане на доза (в рамките на 90 дни) се извършва върху гризачи или негризачи с оглед определяне на прицелните органи и на токсикологичните граници и идентифициране на съответните видове и нива на дозировка, които трябва да се използват при изпитване на хроничната токсичност, ако това бъде необходимо.

Изследователят обосновава избора си на видове, като има предвид съществуващите познания за метаболизма на продукта при животни и хора. Субстанцията за изпитване се прилага орално. Изследователят ясно излага и дава своите основания за метода и честотата на прилагане и продължителността на опитите.

**▼ M2**

Максималната доза обикновено следва да се избере така, че да се предизвика появата на вредни ефекти. Най-ниската доза следва да не предизвиква появата на никакви доказателства за токсичност.

Оценката на токсичните ефекти се основава на наблюдение върху поведението, растежа, хематологични и физиологични изпитвания, по-специално тези, свързани с отделителните органи, а също и върху доклади от аутопси и придружаващите ги хистологични данни. Изборът и обхватът на всяка група изпитвания зависи от използваните животински видове и нивото на научните познания към съответния момент.

В случай на нови комбинации на известни субстанции, които са изследвани съгласно разпоредбите на настоящата директива, изпитванията при повторно приемане на доза, освен когато изпитванията за токсичност са доказали засилване или нови токсични ефекти, могат да бъдат подходящо изменени от изследователя, който изпраща основанията си за тези изменения.

### 3.3. Поносимост при прицелните видове

Предоставя се резюме на всякакви признаци на непоносимост, наблюдавани по време на изследванията, извършени, обикновено с крайния препарат, върху прицелни видове в съответствие с изискванията на част 4, глава I, раздел Б. Тези изследвания, дозировките, при които настъпва непоносимост, и съответните видове и породи подлежат на идентифициране. Предоставят се също така подробни данни за всякакви неочаквани физиологични промени. Пълните доклади от тези изследвания се включват в част 4.

### 3.4. Репродуктивна токсичност, включително токсичност на развитието

#### 3.4.1. Изучаване на ефекта върху репродуктивността

Целта на това изследване е да се идентифицира възможно нарушаване на мъжките или женските репродуктивни функции или вредни ефекти върху потомството в резултат на прилагане на ветеринарни лекарствени продукти или субстанции, които се проучват.

За фармакологично активни субстанции или ветеринарни лекарствени продукти, предназначени за употреба при животни, от които се произвежда храна, изследването на ефектите върху репродуктивните способности се извършва под формата на изследване на репродуктивността при много поколения, предназначено да установи всяко отражение върху репродуктивността на бозайниците. Това включва отражение върху мъжката и женската плодовитост, чифтосването, зачеването, имплантирането, способността на износване на плода до термина, раждането, кърменето, оцеляването, растежа и развитието на поколението от раждането до отбиването, половата зрялост и последващата репродуктивна функция на поколението като възрастни индивиди. Използват се поне три дози. Максималната доза следва да се избере така, че да предизвика вредни ефекти. Най-ниската доза следва да не предизвиква никакви доказателства за токсичност.

#### 3.4.2. Изследване на токсичността на развитието

При фармакологични активни субстанции или ветеринарни лекарствени продукти, предназначени за употреба от животни, от които се произвежда храна, се провеждат изпитвания на токсичността на развитието. Тези изпитвания са предназначени да установят всеки един нежелан ефект върху бременната женска и развитието на ембриона и зародиша, настъпил вследствие на излагане на женската — от имплантирането, през бременността, до деня преди датата, на която е предвидено раждането. Тези нежелани ефекти включват повишена токсичност спрямо тази, наблюдавана при небременни женски, смърт на ембриона/зародиша, промени в растежа на зародиша и структурни промени при зародиша. Изисква се провеждането на изпитване на токсичността на развитието при плъховете. В зависимост от получените резултати, може да се наложи провеждането на изследване при втори вид в съответствие с установеното ръководство.

За фармакологично активни субстанции или ветеринарни лекарствени продукти, които не са предназначени за употреба при животни, от които се произвежда храна, изследване на токсичността на развитието се провежда при поне един вид, който може да е прицелен вид, ако продуктът е предназначен за употреба при женски животни, които биха могли да се използват за разплод. Въпреки това, когато се установи, че потребителите може да бъдат значително изложени на ветеринарния лекарствен продукт при неговата употреба, се провеждат стандартни изследвания на токсичността на развитието.

▼ **M2****3.5. Генотоксичност**

Извършват се изпитвания за генотоксичен потенциал с оглед разкриването на промените, които дадена субстанция би могла да предизвика в генетичния материал на клетките. Всяка субстанция, предназначена да влезе в състава на ветеринарен лекарствен продукт за първи път, трябва да бъде оценена за генотоксични свойства.

Активната(ите) субстанция(и) обикновено се подлага(т) на извършването на стандартен набор от *in vitro* и *in vivo* изпитвания за генотоксичност в съответствие с установеното ръководство. В някои случаи може да се наложи и изпитването на един или повече метаболити, които се срещат като остатъчни количества в храната.

**3.6. Канцерогенност**

При решението относно това дали да се проведе изпитване за канцерогенност, се вземат предвид резултатите от изпитванията за генотоксичност, съотношението структура—действие и констатациите от системните изпитвания за токсичност, които в дългосрочен план могат да бъдат от значение за неопластичните нарушения.

Взема се предвид всяка известна специфика на вида в механизма на токсичност, както и всички различия в метаболизма на подлаганите на изпитване видове, прицелните животински видове и човешките същества.

Когато се налага провеждането на изпитване за канцерогенност, обикновено се изисква двугодишно изследване на плъх и 18-месечно изследване на мишка. Ако това бъде научно обосновано по съответния начин, изследванията за канцерогенност могат да бъдат извършени само върху един гризач, за предпочитане върху плъх.

**3.7. Изключения**

Когато ветеринарен лекарствен продукт е предназначен за локална употреба, органическата абсорбция се изследва при прицелните животински видове. Ако се докаже, че органическата абсорбция е незначителна, изпитванията на токсичността при повторно приемане на доза, изпитванията за репродуктивна токсичност и изпитванията за канцерогенност могат да се пропуснат освен ако:

- при установените предвидени условия на употреба се очаква орално приемане на ветеринарния лекарствен продукт от животното, или
- при установените предвидени условия на употреба се очаква излагане на потребителя на ветеринарния лекарствен продукт по други начини освен дермално, или
- активната субстанция или метаболитите могат да попаднат в храни, получени от третираното животно.

**4. Други изисквания****4.1. Специални изследвания**

За определени групи субстанции или ако ефектите, наблюдавани по време на изследвания при повторно приемане на доза при животни, включват промени, указващи имунотоксичност, невротоксичност или ендокринни нарушения например, се изисква извършването на допълнителни изпитвания, а именно изследвания за чувствителност или забавена невротоксичност. В зависимост от естеството на продукта може да се наложи извършването на допълнителни изследвания с оглед оценка на скрития механизъм на токсичен ефект или на потенциално дразнене. Тези изследвания се провеждат обикновено върху крайния препарат.

Нивото на научното познание и установеното ръководство се вземат предвид при разработването на такива изследвания и оценката на резултатите от тях.

**4.2. Микробиологични свойства на остатъчните количества****4.2.1. Потенциални ефекти върху човешката чревна флора**

Потенциалният микробиологичен риск, който представляват остатъчните количества от антимикробни съединения за човешката чревна флора, се изследва в съответствие с установеното ръководство.

▼ **M2****4.2.2. Потенциални ефекти върху микроорганизми, използвани за промишлената преработка на храни**

В определени случаи може да е необходимо провеждането на изпитвания, за да се определи дали микробиологично активните остатъчни количества могат да повлияят върху технологичните процеси при промишлената преработка на хранителни продукти.

**4.3. Наблюдения при хора**

Предоставя се информация, показваща дали фармакологично активните субстанции на ветеринарния лекарствен продукт се използват като лекарствени продукти при терапия на хора; ако това е така, следва да се изготви сборен документ за всички наблюдавани ефекти (включително нежелани реакции) при хора и на тяхната причина, доколкото могат да са от значение за оценката на безопасността на ветеринарния лекарствен продукт, включително, при необходимост, резултатите от публикуваните изследвания; когато съставки на ветеринарни лекарствени продукти сами по себе си не се използват или вече не се използват като лекарствени продукти за терапия на хора, се посочат причините за това.

**4.4. Развитие на резистентност**

При ветеринарните лекарствени продукти е налице необходимостта да се представят данни относно потенциалната поява на устойчиви бактерии от значение за човешкото здраве. В тази връзка механизмът на развитие на подобна резистентност е от особено значение. При необходимост се предлагат мерки за ограничаване развитието на резистентност, свързана с предвидената употреба на ветеринарния лекарствен продукт.

Резистентността в рамките на клинична употреба на продукта се третира в съответствие с част 4. Когато това е уместно, се извършват взаимни позовавания на данните, посочени в част 4.

**5. Безопасност на потребителите**

Настоящият раздел включва обсъждане на установените в предходните раздели ефекти и обвързването им с вида и размера на човешко излагане на продукта, с оглед формулирането на подходящи предупреждения за потребителите и други мерки за управление на риска.

**6. Оценка на риска за околната среда****6.1. Оценка на риска за околната среда, свързан с ветеринарните лекарствени продукти, които не съдържат или не се състоят от генетично модифицирани организми**

Провежда се оценка на риска за околната среда, за да се установи потенциалният нежелан ефект, който употребата на ветеринарния лекарствен продукт може да нанесе на околната среда, и за да се определи рискът от подобен ефект. В оценката се определят предпазните мерки, които могат да са необходими за намаляване на такива рискове.

Тази оценка обикновено се провежда на две фази. Първата фаза от оценката се провежда винаги. Предоставят се подробни данни от оценката в съответствие с приетото ръководство. Оценката показва потенциалното излагане на околната среда на продукта и нивото на свързания с подобно излагане риск, като отчита по-специално следните аспекти:

- прицелните животински видове и предложения начин на употреба,
- метода на приемане, по-специално вероятната степен, до която продуктът ще влиза директно в системите на околната среда,
- възможното отделяне на продукта, неговите активни субстанции или съответните метаболити в околната среда чрез третираните животни; устойчивост в такива екскрети,
- изхвърляне на неизползван ветеринарен лекарствен продукт или друг отпадъчен продукт.

Във втората фаза се провежда допълнително специфично изследване на развитието и ефектите от продукта върху определени екосистеми в съответствие с установеното ръководство. Вземат се предвид степенята на излагането на околната среда на продукта и наличната информация за физични/химични, фармакологични и/или токсикологични свойства на съответната(ите) субстанция(и), включително на метаболитите в случай на

▼ **M2**

идентифициран риск, която е получена в хода на провеждането на другите изпитвания и опити, изисквани от настоящата директива.

*6.2. Оценка на риска за околната среда, свързан с ветеринарните лекарствени продукти, които съдържат или се състоят от генетично модифицирани организми*

При ветеринарен лекарствен продукт, който съдържа или се състои от генетично модифицирани организми, заявлението се придружава и от документите, изисквани по силата на член 2 и част В от Директива 2001/18/ЕО.

## ГЛАВА II: ПРЕДСТАВЯНЕ НА ДАННИТЕ И ДОКУМЕНТИТЕ

Досието за изпитването за безопасност включва:

- азбучен списък на всички изследвания, включени в досието;
- заявление в потвърждение това, че всички данни, благоприятни или неблагоприятни, известни на заявителя при подаването на заявлението, са включени в досието;
- обосновка за пропускането на определен вид изследване;
- обяснение за включването на алтернативен вид изследване;
- обсъждане на приноса, който дадено изследване, проведено преди изследванията, извършени в съответствие с добрата лабораторна практика (ДЛП), определена в Директива 2004/10/ЕО, може да има за цялостната оценка на риска.

Всеки доклад от изследване включва:

- копие на плана за изследването (протокол);
- заявление за съответствие с добрата лабораторна практика, където това е приложимо;
- описание на използваните методи, апаратура и материали;
- описание и обосновка на системата за изпитване;
- достатъчно подробно описание на получените резултати, което да позволи резултатите да бъдат критично оценени, независимо от тълкуването им от автора;
- статистически анализ на резултатите, когато е уместно;
- обсъждане на резултатите, придружено от коментари за наблюдаваните и ненаблюдаваните нива на ефект и за всякакви необичайни констатации;
- подробно описание и задълбочено обсъждане на резултатите от проучването на профила на безопасност на активната субстанция и отношението му към изследването на потенциалния риск, който остатъчните количества представляват за хората.

### Б. Изпитвания на остатъчните количества

## ГЛАВА I: ПРОВЕЖДАНЕ НА ИЗПИТВАНИЯТА

### 1. Въведение

За целите на настоящото приложение се прилагат определенията от Регламент (ЕИО) № 2377/90 на Съвета <sup>(1)</sup>.

Изследването на изчерпването на остатъчните количества от ядливите тъкани или яйцата, млякото и меда от третиран животни, има за цел да определи при какви условия и до каква степен остатъчните количества могат да се задържат в храните, произведени от тези животни. Освен това изследванията позволяват определянето на карентен период.

При ветеринарни лекарствени продукти, предназначени за употреба от животни, от които се произвежда храна, документацията за остатъчните количества показва:

1. до каква степен и колко дълго остатъчните количества от ветеринарния лекарствен продукт или неговите метаболити остават в ядливите тъкани

<sup>(1)</sup> ОВ L 224, 18.8.1990 г., стр. 1.

▼ **M2**

на третираното животно или в млякото, яйцата и/или меда, получени от тях;

2. че за да се избегне всякакъв риск за здравето на потребителя на храни от третирани животни, или да се предотвратят проблемите при промишлената преработка на храни, е възможно да се установят реалистични карентни периоди, които могат да се спазват при практическите условия на отглеждане;
3. че аналитичният(ите) метод(и), използван(и) при изследването на изчерпването на остатъчните количества, е/са достатъчно валидиран(и), за да създаде(ат) нужната увереност, че предоставените данни относно остатъчните количества са подходяща основа за карентен период.

## 2. **Метаболизъм и кинетика на остатъчните количества**

### 2.1. *Фармакокинетика (абсорбция, разпространение, метаболизъм, отделяне)*

Представя се резюме на фармакокинетичните данни с взаимни позовавания на фармакокинетичните изследвания върху прицелните видове, представени в част 4. Не се налага представяне на цялостния доклад от изследването.

Целта на фармакокинетичните изследвания по отношение на остатъчните количества от ветеринарни лекарствени продукти е да се направи оценка на абсорбцията, разпространението, метаболизма и отделянето на продукта при прицелните видове.

Крайният продукт или препарат със сравними с крайния продукт характеристики от гледна точка на бионаличността, се прилага на прицелни животински видове в максималната препоръчана доза.

Като се вземе предвид методът на прилагане, се описва цялостно степента на абсорбция на ветеринарния лекарствен продукт. Ако е доказано, че органичното абсорбиране на продукти за локално приложение е незначително, не се изискват по-нататъшни изследвания за остатъчните количества.

Описва се разпространението на ветеринарния лекарствен продукт в прицелното животно; вземат се под внимание възможността за свързване на плазма и протени или за преминаване в млякото или яйцата и натрупването на липофилни съставки.

Описват се пътищата за отделяне на продукта от прицелното животно. Главните метаболити се идентифицират и охарактеризират.

### 2.2. *Изчерпване на остатъчните количества*

Целта на тези изследвания, които измерват скоростта, с която се изчерпват остатъчните количества в прицелното животно след последното прилагане на лекарствения продукт, е да се позволи определянето на карентни периоди.

Достатъчен брой пъти след като животните, подложени на изследване, са получили последната доза от ветеринарния лекарствен продукт, наличните остатъчни количества се определят чрез валидирани аналитични методи; определят се техническите процедури, както и сигурността и чувствителността на използваните методи.

## 3. **Аналитичен метод при остатъчните количества**

Аналитичният(ите) метод(и), използван(и) при изследването(ията) на изчерпването на остатъчните количества и неговото(ите) валидиране(ия) се описват подробно.

Описват се следните характеристики:

- специфичност,
- акуратност,
- точност,
- граница на откриване,
- количествена граница,
- практичност и приложимост при нормални лабораторни условия,
- подагливост на влияния,

**▼ M2**

— стабилност на съдържащите се остатъчни количества.

Обосноваността на използването на предложения аналитичен метод се оценява в светлината на нивото на научните и техническите познания към момента на подаване на заявлението.

Аналитичният метод се представя в международно договорен формат.

**ГЛАВА II: ПРЕДСТАВЯНЕ НА ДАННИТЕ И ДОКУМЕНТИТЕ****1. Идентификация на продукта**

Ветеринарният(ите) лекарствен(и) продукт(и), използван(и) по време на изпитването, се идентифицира(т), като се посочват:

- съставът,
- физичните и химичните (действие и чистота) резултати от изпитванията за съответната(ите) партида(и),
- идентификация на партидата,
- връзка с крайния продукт,
- специфична активност и изотопна чистота на белязаните субстанции,
- позиция на белязаните атоми в молекулата.

Досието за изпитването за остатъчни количества включва:

- азбучен списък на всички изследвания, включени в досието;
- заявление в потвърждение на това, че всички данни, благоприятни или неблагоприятни, известни на заявителя при подаване на заявлението, са включени в досието;
- обосновка за пропускането на определен вид изследване;
- обяснение за включването на алтернативен вид изследване;
- обсъждане на приноса, който дадено изследване, проведено преди изследванията, съобразени с добрата лабораторна практика, може да има за цялостната оценка на риска;
- предложение за карентен период.

Всеки доклад от изследване включва:

- копие на плана за изследването (протокол);
- заявление за съответствие с добрата лабораторна практика, където това е приложимо;
- описание на използваните методи, апаратура и материали;
- достатъчно подробно описание на получените резултати, което да позволи резултатите да бъдат критично оценени, независимо от тълкуването им от автора;
- статистически анализ на резултатите, когато е уместно;
- обсъждане на резултатите;
- обективно обсъждане на получените резултати и внасяне на предложенията относно карентните периоди, необходими, за да се гарантира, че в храните, получени от третирани животни, няма остатъчни количества, които биха довели до риск за потребителите.

**ЧАСТ 4: ПРЕДКЛИНИЧНИ И КЛИНИЧНИ ОПИТИ**

Данните и документите, които съпровождат заявленията за разрешителни за пускане на пазара съгласно член 12, параграф 3, буква й), трето тире, се представят съгласно изискванията по-долу.

**ГЛАВА I: ПРЕДКЛИНИЧНИ ИЗИСКВАНИЯ**

Предклиничните изследвания се изискват, за да се определи фармакологичната активност и поносимостта към продукта.

▼ **M2****А. Фармакология***А.1. Фармакодинамика*

Определят се характеристиките на фармакодинамичните ефекти на активната(ите) субстанция(и), включена(и) във ветеринарния лекарствен продукт.

Първо механизъмът на действие и фармакологичните ефекти, върху които се основава препоръчаното прилагане на практика, се описват по подходящ начин. Резултатите се изразяват количествено (използвайки, например, крива за доза и ефект, крива за време и ефект и други) и, когато е възможно, в сравнение със субстанцията, чиято активност е добре известна. Когато се изисква по-висока ефикасност за активна субстанция, разликата се доказва и се показва, че е статистически значима.

Второ, дава се пълна фармакологична оценка на активната субстанция, като се прави позоваване на възможностите за наличие на вторични фармакологични ефекти. По принцип се изследват ефектите върху основните телесни функции.

Разследва се ефектът от другите характеристики на продуктите (като начина на приложение или приготвяне) върху фармакологичната активност на активната субстанция.

Изследванията са по-интензивни, когато препоръчаната доза е близко до дозата, която е възможно да предизвика нежелани реакции.

Експерименталните техники, освен ако не са стандартни процедури, се описват толкова подробно, че да позволят да бъдат възпроизведени, и изследователят установява тяхната валидност. Експерименталните резултати се излагат ясно и, за определени видове изпитвания, се цитира тяхната статистическа значимост.

Освен ако не са посочени добри основания за обратното, всякаква количествена промяна на реакции в резултат от повторно прилагане на субстанцията, също се изследва.

Фиксираните комбинации могат да се получат на фармакологична основа или чрез клинични индикации. В първия случай фармакодинамични и/или фармакокинетични изследвания доказват тези взаимодействия, които могат да направят самата комбинация значима за клинична употреба. Във втория случай, когато научна обосновка за лекарствена комбинация се търси чрез провеждане на клинични експерименти, изследванията определят дали очакваните ефекти от комбинацията могат да бъдат доказани при животни и, най-малкото, се проверява значението на всяка нежелана реакция. Ако комбинацията включва нова активна субстанция, тя е била подложена на задълбочено проучване.

*А.2. Развитие на резистентност*

За ветеринарните лекарствени продукти се налага предоставянето на данни относно потенциалната поява на устойчиви организми от клинично значение, когато това бъде уместно. В тази връзка механизъмът на развитие на подобна резистентност е от особено значение. Заявителят предлага мерки за ограничаване развитието на резистентност, свързана с предвидената употреба на ветеринарния лекарствен продукт.

Когато това е уместно, се извършват взаимни позовавания на данните, посочени в част 3.

*А.3. Фармакокинетика*

В контекста на оценката на клиничната безопасност и ефикасност на ветеринарния лекарствен продукт се изискват основни фармакокинетични данни относно новата активна субстанция.

Целите на фармакокинетичните изследвания при прицелните животински видове могат да бъдат разделени на три основни области:

- i) описателна фармакокинетика, водеща до определянето на основни параметри;
- ii) използване на тези параметри за изследване връзката между режима на дозировка, плазмата и тъканната концентрация във времето и фармакологичните, терапевтичните или токсичните ефекти;
- iii) съпоставяне на кинетиката между отделните прицелни видове и разглеждане на възможните междувидови различия, които имат



▼ **M2**

отражение върху безопасността на прицелните животни и ефикасността на ветеринарния лекарствен продукт, където това бъде уместно.

При прицелните видове фармакокинетичните изследвания са, по правило, необходимо допълнение на фармакодинамичните изследвания в подкрепа установяването на ефективни режими на дозиране (начин и място на приложение, доза, интервал на дозиране, брой приложения и др.). Възможно е да се поиска провеждането на допълнителни фармакокинетични изследвания с оглед установяването на режими на дозиране в съответствие с определени променливи на популацията.

Когато фармакокинетичните изследвания са представени в част 3, към тях могат да се правят взаимни препратки.

В случай на нови комбинации от познати субстанции, които са изследвани в съответствие с разпоредбите на настоящата директива, фармакокинетичните изследвания на фиксирана комбинация не се изискват, ако може да се обоснове, че предписването на активните субстанции като фиксирана комбинация не променя техните фармакокинетични свойства.

Провеждат се съответни изследвания за бионаличност, за да се установи биоеквивалентността:

- когато се сравнява преформулиран ветеринарен лекарствен продукт със съществуващ;
- когато това е необходимо за сравняването на нов метод или начин на приложение с вече установен такъв.

#### **Б. Поносимост при прицелните животински видове**

При прицелните животински видове се разследва локалната и органичната поносимост към ветеринарния лекарствен продукт. Целта на тези изследвания е да се характеризират признаците на непоносимост и да се определи адекватен толеранс на безопасност, като се използва(т) препоръчаният(ите) начин(и) на приложение. Това може да се постигне чрез увеличаването на терапевтичната доза и/или продължителността на лечението. Докладът за опитите съдържа подробности за всички очаквани фармакологични ефекти и за всички нежелани реакции.

## **ГЛАВА II: КЛИНИЧНИ ИЗИСКВАНИЯ**

### **1. Общи принципи**

Целта на клиничните опити е да се докаже или потвърди ефектът от ветеринарния лекарствен продукт след прилагане при предложения режим на дозировка по предложения начин на приложение и да се определят неговите показания и противопоказания съгласно видовете, възрастта, породата и пола, указанията за употребата му, както и всякакви нежелани реакции, които този продукт може да има.

Експерименталните данни се потвърждават с данни, получени при нормални теренни условия.

Освен ако е обосновано, клинични опити се провеждат с контролни животни (контролни клинични опити). Резултатите, получени относно ефикасността на продукта, следва да бъдат сравнени с тези от прицелните животински видове, които са приели ветеринарен лекарствен продукт, разрешен от Общността за същите показания за употреба при същите прицелни животински видове, или които са получили плацебо или не са били третирани. Всички получени резултати, положителни или отрицателни, се докладват.

Установените статистически принципи се използват при определяне на концепцията на протокола, анализа и оценката на клиничните опити, освен ако не е обосновано.

При ветеринарен лекарствен продукт, предназначен предимно за употреба като стимулант на производителността, специално внимание се отделя на:

1. производството на животински продукти,
2. качеството на животинските продукти (органолептично, хранително, хигиенно и технологично качество),
3. хранителна ефективност и растеж на прицелните животински видове,
4. общ здравен статус на прицелните животински видове.

▼ **M2****2. Провеждане на клинични опити**

Всички ветеринарни клинични опити се провеждат в съответствие с подробен протокол за опита.

Освен ако не е обосновано друго, клиничните теренни опити се извършват в съответствие с установените принципи за добра клинична практика.

Преди началото на всеки теренен опит се получава и документира информираното съгласие на собственика на животните, които ще бъдат използвани в опита. По-специално, собственикът на животните се информира в писмен вид за последиците от участието в опита върху последващото премахване на третираните животни или за получаването на храни от третираните животни. Копие от това известие с подпис и дата от собственика на животното се прилага към документацията за опита.

Освен ако теренният опит не се провежда на сяло, разпоредбите на членове 55, 56 и 57 се прилагат по аналогия за етикетирането на препарата, предназначен за употреба при ветеринарни теренни опити. Във всички случаи, обозначението „само за употреба при теренни ветеринарни опити“ се поставя по видим и неизтриваем начин върху етикета.

**ГЛАВА III: ДАННИ И ДОКУМЕНТИ**

Досието за ефикасността включва цялата предклинична и клинична документация и/или резултати от опитите, благоприятни или неблагоприятни за ветеринарните лекарствени продукти, за да се създаде възможност за изготвяне на обективна цялостна оценка на съотношението риск/полза за продукта.

**1. Резултати от предклиничните опити**

Когато е възможно, се дават данни за резултатите от:

- а) изпитвания, доказващи фармакологичните действия;
- б) изпитвания, доказващи фармакодинамичните механизми, които са в основата на терапевтичния ефект;
- в) изпитвания, доказващи основния фармакокинетичен профил;
- г) изпитвания, доказващи безопасността на прицелното животно;
- д) изпитвания за изследване на резистентността.

Ако възникнат неочаквани резултати по време на изпитванията, това следва да се опише подробно.

Допълнително се предоставят следните данни за всички предклинични изследвания:

- а) резюме;
- б) подробен протокол от експеримента, описващ използваните методи, апаратура и материали, подробности като видове, възраст, тегло, пол, брой, порода или шам животни, идентификация на животните, доза, начин и схема на приложение на лекарството;
- в) статистически анализ на резултатите, когато е уместно;
- г) обективно обсъждане на получените резултати, водещо до заключения за ефикасността и безопасността на ветеринарния лекарствен продукт.

Пълното или частичното пропускане на някоя от тези данни се обосновава.

**2. Резултати от клиничните опити**

Всички данни се предоставят от всеки изследовател на индивидуална бланка, в случай на индивидуално третиране, и на колективна бланка, в случай на колективно третиране.

Предоставените данни имат следния вид:

- а) име, адрес, функция и квалификация на отговорния изследовател;
- б) място и дата на третирането; име и адрес на притежателя на животните;
- в) подробни данни от протокола за клиничния опит, описващ използваните методи, включително методите за осигуряване на стохастична извадка и сяло експеримент, подробности като начин на приложение, схема на прилагане на лекарството, доза, идентификация на опитните животни,

## ▼ M2

видове, породи или шамове, възраст, тегло, пол, физиологично състояние;

- г) метод на отглеждане и хранене на животните, указващ състава на фуража и естеството и количеството на всички фуражни добавки;
- д) хронология на случая (колкото е възможно по-изчерпателно), в това число и поява и протичане на междуременно появили се заболявания;
- е) диагноза и използвани начини за поставянето ѝ;
- ж) клинични признаци, при възможност в съответствие с конвенционалните критерии;
- з) прецизна идентификация на приготвянето на ветеринарния лекарствен продукт, използван в клиничния опит, и резултати от физичните и химичните изпитвания за съответната(ите) партида(и);
- и) дозировка на ветеринарния лекарствен продукт, метод, начин и честота на приложение и предпазни мерки, ако има, взети по време на прилагането (продължителност на инжектиране и други);
- й) продължителност на третиране и период на последващо наблюдение;
- к) всички подробности относно други ветеринарни лекарствени продукти, които са били прилагани по време на периода на изследване, преди или заедно с изпитвания продукт, и, в последния случай, подробности за всички наблюдавани взаимодействия;
- л) всички резултати от клиничните опити, с пълно описание на резултатите, основани на критериите за ефикасност и крайните точки, определени в протокола от клиничното изпитване, в това число и резултатите от статистическите анализи, където това е целесъобразно;
- м) всички данни за непредвидени явления, вредни или не, и от всички мерки, взети впоследствие; причинно-следствената връзката се изследва, ако е възможно;
- н) ефект върху производителността на животните, където това е целесъобразно;
- о) ефекти върху качеството на храните, получени от третирани животни, по-специално в случай на ветеринарни лекарствени продукти, предназначени за използване за увеличаване на производителността;
- п) заключение във връзка с безопасността и ефикасността за всеки отделен случай или резюме от гледна точка на честотата или други подходящи променливи величини в случай на конкретно масово лечение.

Пропускането на една или повече букви от а) до п) се обосновава.

Притежателят на разрешително за пускане на пазара взема всички необходими мерки, за да гарантира, че оригиналните документи, които представляват основата на предоставените данни, се пазят поне пет години, след като ветеринарният лекарствен продукт вече не е разрешен.

По отношение на всеки клиничен опит, клиничните наблюдения се обобщават в резюме на опита и резултатите от него, като се отбелязва по-специално:

- а) брой контролирани и изпитвани животни, третирани индивидуално или колективно, с разделение в зависимост от вид, порода или щам, възраст и пол;
- б) брой животни, отпаднали предварително от опитите и причините за това отпадане;
- в) в случай на контролни животни, дали:
  - изобщо не са били третирани, или
  - са приели плацебо, или
  - са приели друг ветеринарен лекарствен продукт, разрешен в Общността за същите показания за употреба при същите прицелни животински видове, или
  - са приели същата изследвана активна субстанция в различно приготвяне или по различен начин;
- г) честота на наблюдаваните нежелани реакции;

▼ **M2**

- д) наблюдения за ефекта върху производителността на животните, където това е целесъобразно;
- е) данни относно изпитвани животни, за които може да съществува повишен риск поради тяхната възраст, начин на отглеждане и хранене или целта, за която са предназначени, или животни, чието физиологично или патологично състояние, изисква специално разглеждане;
- ж) статистическа оценка на резултатите.

Накрая, изследователят прави общи заключения относно ефикасността и безопасността на ветеринарния лекарствен продукт при предложените условия на употреба, и по-специално всякаква информация, свързана с показания и противопоказания, дозировка и средна продължителност на третиране и, при необходимост, всякакви наблюдавани взаимодействия с други ветеринарни лекарствени продукти или фуражни добавки, а също и всякакви специални предпазни мерки, които трябва да се вземат по време на третирането и клинични симптоми при свръхдоза, когато се наблюдават такива.

В случай на продукти с фиксирана комбинация, изследователят също прави заключения относно безопасността и ефикасността на продукта в сравнение с отделното предписване на включените активни субстанции.

## ДЯЛ II

**ИЗИСКВАНИЯ ЗА ИМУНОЛОГИЧНИ ВЕТЕРИНАРНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ**

Без да засяга специалните изисквания, установени от законодателството на Общността за контрола и изкореняването на специфични инфекциозни заболявания при животните, за имунологичните ветеринарни лекарствени продукти се прилагат следните изисквания, освен когато продуктите са предназначени за употреба от определени видове или са със специфични показания, както е посочено в дял III и в съответните насоки.

## ЧАСТ 1: РЕЗЮМЕ НА ДОСИЕТО

## А. АДМИНИСТРАТИВНА ИНФОРМАЦИЯ

Имунологичният ветеринарен лекарствен продукт, предмет на заявлението, се идентифицира чрез неговото наименование и наименованието на активната(ите) субстанция(и), както и с биологичната активност, силата или титъра, фармацевтичната форма, начина и метода, ако е целесъобразно, на приложение и описание на крайния вид на продукта, в това число опаковането, етикетирването и листовката за употреба. Разтворителите могат да бъдат опаковани с флаконите ваксина или отделно от тях.

Информацията относно разтворителите, необходима за приготвянето на крайния ваксинен препарат, се включва в досието. Даден имунологичен ветеринарен лекарствен продукт се счита за един продукт дори когато за приготвянето на различни препарати на крайния продукт са нужни повече от един разтворител, например за прилагането по различни начини или методи.

Посочват се името и адресът на заявителя, заедно с името и адреса на производителя и на помещенията, където се извършват различните етапи от производството и контрола (включително производителя на крайния продукт и производителя(ите) на активната(ите) субстанция(и) и, ако е необходимо, името и адреса на вносителя.

Заявителят идентифицира броя и наименованията на томовете документация, представена в подкрепа на заявлението, и посочва какви проби, ако има такива, също са предоставени.

Приложени към административната информация са и копията от документа, показващ, че производителят е оторизиран да произвежда имунологични ветеринарни лекарствени продукти, както е определено в член 44. Освен това се предоставя списък на организмите, с които се манипулира на производственото място.

Заявителят изпраща списък на страните, в които е издадено разрешително, и списък на страните, до които е подадено или отказано заявление.

▼ **M2****Б. РЕЗЮМЕ НА ХАРАКТЕРИСТИКИТЕ НА ПРОДУКТА, ЕТИКЕТИРАНЕ И ЛИСТОВКА ЗА УПОТРЕБА**

Заявителят предлага резюме на характеристиките на продукта в съответствие с член 14.

Представя се предложение за текст на етикета за първичната и външната опаковка в съответствие с дял V от настоящата директива, заедно с листовка за употреба, когато се изисква такава по силата на член 61. Освен това заявителят предоставя един или повече образци или модели на крайния вид на ветеринарния лекарствен продукт на поне един от официалните езици на Европейския съюз; моделът може да се представи в черно-бял вид и в електронен формат, в случай че е получено предварително разрешение от компетентния орган.

**В. ПОДРОБНИ И КРИТИЧНИ РЕЗЮМЕТА**

Всяко подробно и критично резюме, посочено в член 12, параграф 3, втора алинея, се изготвя в светлината на научните познания към момента на подаване на заявлението. То съдържа оценка на различните изпитвания и опити, които съставляват досието за разрешително за пускане на пазара, и разглежда всички въпроси, важни за оценката на качеството, безопасността и ефикасността на имунологичния ветеринарен лекарствен продукт. То включва подробните резултати от изпитванията и опитите и точни библиографски справки.

Всички важни данни се обобщават в допълнение към подробните и критични резюмета, когато е възможно в таблична и графична форма. Подробните и критични резюмета съдържат точни взаимни позовавания на информацията, съдържаща се в основната документация.

На подробните и критични резюмета се поставя подпис и дата, а информацията относно образованието, квалификацията и професионалния опит на автора се прибавя като приложение. Посочва се професионалната връзка между автора и заявителя.

**ЧАСТ 2: ХИМИЧНА, ФАРМАЦЕВТИЧНА И БИОЛОГИЧНА/МИКРОБИОЛОГИЧНА ИНФОРМАЦИЯ (КАЧЕСТВО)**

Всички процедури по изпитване изпълняват необходимите критерии за анализ и контрол на качеството на изходните материали и крайния продукт и подлежат на валидиране. Предоставят се резултатите от изследванията за валидиране. Всички специални апаратури и оборудване, които могат да се използват, се описват в подходящи подробности, при възможност придружени със схема. Формулите на лабораторните реактиви се допълват, ако е необходимо, и от производствения метод.

При процедури на изпитване, включени в *Европейската фармакопея* или във фармакопеята на държава-членка, това описание може да се замени с подробно позоваване на въпросната фармакопея.

Ако се разполага с такива, се използват справочни химични и биологични референтни материали от *Европейската фармакопея*. Ако са използвани други референтни препарати и стандарти, те се идентифицират и описват подробно.

**А. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ НА СЪСТАВКИТЕ****1. Качествен състав**

Под „качествен състав“ на всички съставки на имунологичния ветеринарен лекарствен продукт се разбира посочването или описанието на:

- активната субстанция(и),
- съставките на аджувантите,
- съставката(ите) на помощните вещества, независимо от тяхното естество или използваното количество, включително консерванти, стабилизатори, емулгатори, оцветители, овкусители, ароматизатори, маркери и други,
- съставките на фармацевтичната форма, прилагана на животни.

Тези данни се допълват от съответни данни, отнасящи се до опаковката, и, ако е необходимо, до начина на затваряне, заедно с подробности относно приспособленията, с които имунологичният ветеринарен лекарствен продукт се използва или прилага, които се доставят с лекарствения

▼ **M2**

продукт. Ако приспособлението не е доставено заедно с имунологичния ветеринарен лекарствен продукт, съответната информация за него се предоставя, когато това е необходимо за оценката на продукта.

## 2. „Обичайна терминология“

„Обичайната терминология“, която следва да се използва при описване на съставките на имунологичните ветеринарни лекарствени продукти, означава следното, независимо от прилагането на другите разпоредби на член 12, параграф 3, буква в):

- по отношение на субстанциите, които са включени в *Европейската фармакопея* или, ако не са, във фармакопеята на една от държавите-членки, основното заглавие на въпросната монография, която е задължителна за всички такива субстанции, с позоваване на съответната фармакопея,
- по отношение на други субстанции, международното непатентно наименование, препоръчано от Световната здравна организация, което може да се придружава от друго непатентно наименование или, в противен случай, от точното научно обозначение; субстанции, които нямат международно непатентно наименование или точно научно обозначение се описват, като се посочва по какъв начин и от какво са приготвени, при необходимост, тази информация се допълва от съответни подробности,
- по отношение на оцветителите, обозначаване с определения за тях „Е“ код в Директива 78/25/ЕИО.

## 3. Количествен състав

За да се посочи „количественият състав“ на активните субстанции на имунологичен ветеринарен лекарствен продукт, е необходимо да се определя винаги когато е възможно, броят на организмите, специфичното съдържание на протеини, масата, броя международни единици (IU) или единиците биологична активност, или за единица-дозировка или за обем, и с оглед на аджуванта и съставките на помощните вещества, масата или обема на всяка от тях, като надлежно се вземат под внимание данните, предоставени в раздел Б.

Когато е определена Международна единица за биологична активност, тя следва да се използва.

Единиците биологична активност, за които няма публикувани данни, се изразяват по такъв начин, че да предоставят недвусмислена информация за активността на съставките, например като се посочи имунологичният ефект, на който се основава методът за определяне на дозата.

## 4. Разработване на продукта

Предоставя се обяснение относно състава, компонентите и опаковките, подкрепено с научни данни за разработването на продукта. Посочва се предозирането с обяснение за него.

## Б. ОПИСАНИЕ НА ПРОИЗВОДСТВЕНИЯ МЕТОД

Описанието на производствения метод, придружаващо заявлението за разрешително за пускане на пазара съгласно член 12, параграф 3, буква г), се изготвя по такъв начин, че да дава подходящо описание на естеството на използваните операции.

За тази цел описанието включва най-малкото:

- различните етапи на производство (включително производство на антиген и процедури за пречистване), за да може да се направи оценка на възпроизводимостта на производствената процедура и на рисковете от нежелани ефекти върху крайните продукти, като микробиологично замърсяване; доказват се валидирането на ключови етапи от производствения процес и валидирането на производствения процес като цяло като се представят резултатите от 3 последователни партиди, произведени по описания метод,
- в случай на непрекъснато производство, пълни подробности относно предпазните мерки, взети за гарантиране на хомогенността и повторимостта на всяка партида от крайния продукт,

## ▼ M2

- изброяване на всички субстанции, с посочване на съответните етапи, в които са използвани, в това число субстанциите, които не могат да бъдат възстановени по време на производството,
- подробно описание на смесването с количествени данни за всички използвани вещества,
- посочване на етапите на производство, на които се извършва вземането на проби за контролните изпитвания по време на производството.

## V. ПРОИЗВОДСТВО И КОНТРОЛ НА ИЗХОДНИТЕ МАТЕРИАЛИ

За целите на настоящия параграф „изходни материали“ означава всички компоненти, използвани в производството на имунологичния ветеринарен лекарствен продукт. Среди за култивиране, състоящи се от няколко компонента, използвани за производството на активната субстанция, се считат за един отделен изходен материал. Независимо от това, качественият и количественият състав на всяка среда за култивиране се представят, доколкото органите смятат, че тази информация е от значение за определяне на качеството на крайния продукт и на рисковете, до които той би могъл да доведе. Ако за приготвянето на тези среди за култивиране са използвани материали от животински произход, трябва да се включат животинските видове и използваните тъкани.

Досието включва спецификациите, информацията относно изпитванията, които трябва да бъдат проведени с оглед качествен контрол на всички партии с изходни материали, и резултатите за всички използвани компоненти по отношение на една партида и се подава в съответствие с изложените по-долу разпоредби.

### 1. Изходни материали, изброени във фармакопите

Монографиите от *Европейската фармакопея* са приложими за всички изходни материали, посочени в нея.

По отношение на другите субстанции всяка държава-членка може да изисква спазване на нейната собствена национална фармакопея за продуктите, произвеждани на нейна територия.

За съставките, отговарящи на изискванията на *Европейската фармакопея* или на фармакопеята на една от държавите-членки, се счита, че съответстват в достатъчна степен на член 12, параграф 3, буква и). В този случай описанието на аналитичните методи може да се замени с подробно позоваване на въпросната фармакопея.

Оцветителят трябва винаги да съответства на изискванията на Директива 78/25/ЕИО.

Рутинните изпитвания, провеждани на всяка партида изходни материали, трябва да са както е посочено в заявлението за разрешително за пускане на пазара. Ако се използват изпитвания, различни от тези посочени във фармакопеята, трябва да е изпратено доказателство, че изходните материали отговарят на изискванията за качество на тази фармакопея.

В случаите, когато спецификация или други разпоредби, съдържащи се в монография от *Европейската фармакопея* или във фармакопеята на държава-членка, са недостатъчни, за да гарантират качеството на субстанцията, компетентните органи могат да изискват от заявителя за разрешително за пускане на пазара по-подходящи спецификации. Предполагаемата недостатъчност се докладва на органите, отговорни за въпросната фармакопея.

В случаите, когато изходният материал не е описан нито в *Европейската фармакопея*, нито във фармакопеята на държава-членка, съответствие с монография от фармакопеята на трета страна може да бъде прието; в тези случаи заявителят изпраща копие от монографията, придружено, когато е необходимо, от валидиране на процедурите на изпитване, съдържащи се в монографията, и от превод, при необходимост.

Когато се използват изходни материали от животински произход, те се съобразяват със съответните монографии, включително с общите монографии и общите глави на *Европейската фармакопея*. Провежданите изпитвания и контрол са адаптирани към изходните материали.

Заявителят представя документация, с която удостоверява съответствието на изходните материали и производството на ветеринарния лекарствен продукт с изискванията в Обяснителните бележки към Ръководството за намаляване

▼ **M2**

на риска от предаване на животински агенти, предизвикващи спонгиформна енцефалопатия чрез ветеринарните лекарствени продукти, както и с изискванията на съответната монография от *Европейската фармакопея*. Сертификатът за годност, издаден от Европейската дирекция по качеството на лекарствата и здравеопазването, с позоваване на съответната монография от *Европейската фармакопея*, може да се използва за удостоверяване на съответствието.

## 2. Изходни материали, неизброени във фармакопея

### 2.1. Изходни материали от биологичен произход

Описанието се дава под формата на монография.

Когато е възможно, производството на ваксини се основава на система от зародишни партиди и на установени клетъчни семена. За производството на имунологични ветеринарни лекарствени продукти, съдържащи серуми, се посочват произходът, общият здравен и имунологичен статус на произвеждащите ги животни, и се използват банки с изходни материали.

Произходът, в това число и географският район, и историята на изходните материали се описват и документират. За генноинженерни изходни материали тази информация съдържа данни като описанието на изходните клетки или шамове, конструкцията на вектора на експресия (наименование, произход, функция на реплика, регулатори на промотора и други регулаторни елементи), контрола на действително вмесената секвенция на ДНК или РНК, олигонуклеотидните секвенции на плазмиден вектор в клетките, плазмидите, използвани за контрафекция, добавените или премахнатите гени, биологичните свойства на окончателната конструкция и на експресираните гени, броя на копията и генната стабилност.

Зародишните материали, включително клетъчните семена и изходният серум за производството на антисерум, се изпитват за идентичност и външни агенти.

Предоставя се информация за всички използвани субстанции от биологичен произход, използвани във всеки етап от производствената процедура. Информацията включва:

- подробна информация за източника на материалите,
- подробна информация за приложена обработка, пречистване и инактивация, с данни за валидирането на тези процеси и контролните мерки по време на производството,
- подробности за всякакви изпитвания за контаминация, проведени с всяка партида от субстанцията.

Ако е открито или се предполага наличието на външни агенти, съответният материал се отстранява или използва в много изключителни обстоятелства само когато последваща обработка на продукта гарантира тяхното премахване и/или инактивация; премахването и/или инактивацията на такива външни агенти се доказва.

Когато се използват клетъчни семена, се показва, че клетъчните характеристики са останали непроменени до най-високото преходно ниво, използвано в производството.

За живи атенюирани ваксини трябва да се представи доказателство за атенюиращите характеристики на зародиша.

Целесъобразно е да се представи документация, в която се удостоверя съответствието на семенните материали, клетъчните семена, серумните партиди и останалите материали от животински произход, които участват в предаването на трансмисивната спонгиформна енцефалопатия (ТСЕ), с Обяснителните бележки към Ръководството за намаляване на риска от предаване на животински агенти, предизвикващи спонгиформна енцефалопатия чрез хуманни и ветеринарни лекарствени продукти, както и със съответната монография от *Европейската фармакопея*. Сертификатът за годност, издаден от Европейската дирекция по качеството на лекарствата и здравеопазването, с позоваване на съответната монография от *Европейската фармакопея*, може да се използва за удостоверяване на съответствието.

Когато се изисква, се предоставят проби от използвания биологичен изходен материал или реагенти, използвани в процедурите на изпитване, за да се подпомогне компетентният орган да организира извършването на проверовъчни изпитвания.



▼ **M2****2.2. Изходни материали от небιологичен произход**

Описанието се дава във вид на монография със следните заглавия:

- наименованието на изходния материал, съответстващо на изискванията на точка 2 от раздел А, се допълва с търговски или научни синоними,
- описанието на изходния материал във форма, подобна на използваната в описателните точки в *Европейската фармакопея*,
- функцията на изходния материал,
- методи за идентификация,
- всякакви специални предпазни мерки, които може да са необходими по време на съхранението на изходния материал и, ако е необходимо, се посочва срока на съхранение.

**Г. КОНТРОЛНИ ИЗПИТВАНИЯ ПО ВРЕМЕ НА ПРОИЗВОДСТВЕНИЯ ПРОЦЕС**

1. Досието включва данни за контролните изпитвания, които се провеждат върху междинни продукти с оглед проверка на последователността на производствения процес и на крайния продукт.
2. За инактивирани или детоксифицирани ваксини инактивацията или детоксификацията се изпитва по време на всяка производствена серия, възможно най-скоро след края на процеса на инактивация или детоксификация и след неутрализация, ако такава настъпи, но преди следващия производствен етап.

**Д. КОНТРОЛНИ ИЗПИТВАНИЯ НА КРАЙНИЯ ПРОДУКТ**

За всички изпитвания описанието на техниките за анализ на крайния продукт се определят достатъчно точно и подробно, за да може да се извърши оценка на качеството.

Досието включва данни, свързани с контролните изпитвания на крайния продукт. При наличие на подходящи монографии, ако се използват процедури на изпитване и граници, различни от посочените в монографиите от *Европейската фармакопея*, или в противен случай, от фармакопеята на държава-членка, трябва да се представи доказателство, че крайният продукт, ако се изпитва в съответствие с тези монографии, ще задоволи изискванията за качество на тази фармакопея за съответната фармацевтична форма. В заявлението за разрешително за пускане на пазара се изброяват тези изпитвания, които се извършват върху представителни проби от всяка партида краен продукт. Посочва се честотата на изпитванията, които не се извършват на всяка партида. Посочват се границите при освобождаване.

Ако се разполага с такива, се използват справочни химични и биологични материали от *Европейската фармакопея*. Ако са използвани други референтни препарати и стандарти, те се определят и описват подробно.

**1. Общи характеристики на крайния продукт**

Изпитванията на общите характеристики, когато е приложимо, се отнасят до контрола на средните маси и максималните отклонения, механичните, физичните или химичните изпитвания, физическите характеристики като плътност, рН, вискозитет и други. За всяка от тези характеристики заявителят установява спецификации с подходящите граници на доверие, за всеки отделен случай.

**2. Идентификация на активната(ите) субстанция(и)**

Ако е необходимо, се провежда специално изпитване за идентификация.

**3. Титър или сила на партидата**

Количественото определяне на активната субстанция се извършва за всяка партида, за да се докаже, че всяка една притежава съответната сила или титър, за да осигури характеристиките за нея безопасност и ефикасност.

▼ **M2****4. Идентификация и анализ на аджуванти**

В зависимост от наличието на процедури на изпитване, се проверяват количеството и естеството на аджуванта и неговите компоненти в крайния продукт.

**5. Идентификация и анализ на компонентите на помощното вещество**

Доколкото е необходимо, помощното(ите) вещество(а) подлежи(ат) поне на изпитвания за идентификация.

Изпитване за горна и долна граница е задължително за консервиращите агенти. Изпитване за горна граница за всички други компоненти на помощното вещество, които могат да предизвикат нежелана реакция, е задължително.

**6. Изпитвания за безопасност**

Освен резултатите от изпитванията, представени в съответствие с част 3 от настоящия дял (изпитвания за безопасност), се представят данни за изпитванията за безопасност на партидите. За предпочитане е тези изпитвания да представляват изследвания при свръхдоза, проведени поне с един от най-чувствителните прицелни видове и поне по препоръчания начин на приложение, представляващ най-голям риск. Рутинното извършване на изпитването за безопасност на партидата може да не бъде поискано с оглед на хуманното отношение към животните, ако са били произведени достатъчен брой последователни партиди, за които е било установено, че отговарят на изискванията на изпитването.

**7. Изпитване за стерилност и чистота**

Подходящи изпитвания, които да докажат липсата на замърсяване с външни агенти или други субстанции, се провеждат според естеството на имунологичния ветеринарен лекарствен продукт, метода и условията на производство. Ако броят на рутинните изпитвания, извършвани за всяка партида, е по-малък от този, изискван по съответната *Европейска фармакопея*, провежданите изпитвания са решаващи за установяване съответствие с монографията. Необходимо е да се представят доказателства за това, че, ако бъде подложен на пълно изпитване в съответствие с монографията, имунологичният ветеринарен лекарствен продукт ще изпълни всяко едно изискване.

**8. Остатъчна влажност**

Всяка партида лиофилизиран продукт се изпитва за остатъчна влажност.

**9. Инактивация**

За инактивирани ваксини, върху продукта в крайната опаковка се провежда изпитване за проверка на инактивацията, освен ако такова изпитване не е било извършено на напреднал етап по време на производствения процес.

**Е. ПОВТОРЯЕМОСТ НА ПАРТИДИТЕ**

За да се гарантира постоянно качество на продукта от една партида до друга и за да се докаже съответствие със спецификациите, се представя пълен протокол, изготвен за три последователни партиди, в който се излагат резултатите от всички извършени изпитвания по време на производството и върху крайния продукт.

**Ж. ИЗПИТВАНИЯ ЗА СТАБИЛНОСТ**

Данните и документите, придружаващи заявлението за разрешително за пускане на пазара, съгласно член 12, параграф 3, букви е) и и), се представят съгласно изложените по-долу изисквания.

Прави се описание на проведените изпитвания, в подкрепа на предложения от заявителя срок на съхранение. Тези изпитвания винаги представляват изследвания в реално време; те се провеждат върху достатъчен брой партиди, произведени съгласно описаните производствени процеси и върху продукти, съхранявани в крайната(ите) опаковка(и); тези изпитвания включват биологични и физико-химични изпитвания за стабилност.

**▼ M2**

Заклученията съдържат резултатите от анализите, обосноваващи предложения срок на съхранение при предложените условия за съхранение.

За продукти, прилагани във фуражи, при необходимост се дава информация и за срока на съхранение на продукта на различните етапи на смесване, като смесването се извършва съгласно препоръчителните инструкции.

Когато крайният продукт изисква възстановяване преди прилагането или се прилага в питейната вода, се изисква подробна информация за предложения срок на съхранение за възстановения продукт, както е препоръчано. Подават се данни в подкрепа на предложения срок на съхранение за възстановения продукт.

Данните относно стабилността, получени при комбинираните продукти, могат да се използват като предварителни данни за производни продукти, които съдържат една или повече от същите съставки.

Предложеният срок на съхранение се обосновава.

Ефикасността на всяка система за консервиране се доказва.

Информацията относно ефикасността на консервантите в други сходни имунологични ветеринарни лекарствени продукти от същия производител може да бъде достатъчна.

### 3. ДРУГА ИНФОРМАЦИЯ

В досието може да се включи информацията относно качеството на имунологичния ветеринарен лекарствен продукт, която не е обхваната в предходните раздели.

## ЧАСТ 3: ИЗПИТАНИЯ ЗА БЕЗОПАСНОСТ

### A. ВЪВЕДЕНИЕ И ОБЩИ ИЗИСКВАНИЯ

Изпитванията за безопасност показват потенциалните рискове от имунологичен ветеринарен лекарствен продукт, които могат да се проявят при предложените условия за употреба при животни: те се оценяват във връзка с потенциалните изгоди от продукта.

При имунологични ветеринарни лекарствени продукти, които се състоят от живи организми, по-специално тези, които могат да бъдат разпространявани от ваксинираните животни, потенциалният риск за неваксинирани животни от същия или някакъв друг потенциално изложен вид, следва да се прецени.

Изследванията за безопасност се извършват с прицелни видове. Дозата, която следва да се използва, е количеството продукт, препоръчано за използване, а партидата, използвана за изпитването за безопасност, се взема от партида или партиди, произведени съгласно производствения процес, описан в част 2 на заявлението.

В случай на имунологични ветеринарни лекарствени продукти, съдържащи жив организъм, дозата, която трябва да се използва за лабораторните изпитвания, описани в раздели Б.1 и Б.2, е количеството продукт, съдържащо максимум титър. При необходимост, концентрацията на антигена може да бъде коригирана до нужната доза. За инактивираните ваксини дозата, която трябва да се използва, е количеството, препоръчано за използване, с максимално съдържание на антиген, освен ако не е обосновано друго.

Документацията относно безопасността се използва за оценка на потенциалните рискове, които могат да възникнат при излагане на хора под въздействието на ветеринарния лекарствен продукт, например по време на неговото прилагане на животно.

### B. ЛАБОРАТОРНИ ИЗПИТВАНЯ

#### 1. Безопасност на прилагането на една доза

Имунологичният ветеринарен лекарствен продукт се прилага по препоръчаната доза и по всички препоръчани начини за приложение на животни от всеки вид и категория, за които е предназначен, включително животни на минималната възраст за прилагане. Животните се наблюдават и преглеждат за признаци на органически и локални реакции. При необходимост, тези изследвания включват подробни макроскопични и микроскопични изследвания на инжектираното място след смъртта на животното. Други обективни критерии, като ректална температура и измервания на производителността на животните, се записват.

▼ **M2**

Животните се наблюдават и преглеждат до момента, в който повече реакции не се очакват, но при всички случаи, периода за наблюдение и преглед е най-малко 14 дена след предписването.

Това изследване може да бъде част от изследването при повторно приемане на доза, изисквано по силата на точка 3, или може да бъде пропуснато, ако резултатите от изследването за свръхдоза, изисквано по силата на точка 2, не са показали признаци на систематични или локални реакции.

## 2. Безопасност при еднократно прилагане на свръхдоза

На изпитване за свръхдоза се подлагат единствено живите имунологични ветеринарни лекарствени продукти.

Свръхдоза от имунологичен ветеринарен лекарствен продукт се прилага по препоръчания начин за приложение при животни от най-чувствителната категория прицелни видове, освен ако изборът на най-чувствителният от няколко сходни начина на приложение не бъде обоснован. За имунологичните ветеринарни лекарствени продукти, прилагани чрез инжектиране, дозите и начинът(ите) на приложение се избират с оглед на максималния обем, който може да бъде приложен на едно място за инжектиране. Животните се наблюдават и преглеждат най-малко в продължение на 14 дни след прилагането за признаци на систематични и локални реакции. Други критерии, като ректална температура и измервания на производителността на животните, се записват.

При необходимост тези изследвания включват подробни макроскопични и микроскопични изследвания на инжектираното място след смъртта на животното, ако това не е било направено по точка 1.

## 3. Безопасност при повторно прилагане на една доза

За имунологичните ветеринарни лекарствени продукти, които трябва да се прилагат повече от веднъж, като част от основна схема за ваксиниране, изследване на повторното прилагане на една доза може да е необходимо за откриване на нежелани ефекти, предизвикани от такова прилагане. Тези изпитвания се провеждат с най-чувствителните категории прицелни видове (като някои породи, възрастови групи), като се използва всеки препоръчителен начин на приложение.

Животните се наблюдават и преглеждат най-малко в продължение на 14 дни след прилагането на продукта за признаци на систематични и локални реакции. Други обективни критерии, като ректална температура и измервания на производителността на животните, се записват.

## 4. Изследване на репродуктивните способности

Изследване на репродуктивните способности се извършва, когато данните показват, че изходният материал, от който е направен продуктът, може да е потенциален рисков фактор. Репродуктивните способности на мъжки и небременни и бременни женски се изследват с препоръчаните дози и по най-чувствителния начин за приложение. В допълнение се проучват вредните последици върху потомството, също и тератологични последици и такива, причиняващи аборт.

Тези изследвания могат да бъдат част от изследванията за безопасност, описани в точки 1, 2 и 3, или от теренните изследвания, предвидени в раздел В.

## 5. Изследване на имунологичните функции

Когато имунологичен ветеринарен лекарствен продукт би могъл неблагоприятно да повлияе на имунната реакция на ваксинираното животно или на неговото потомство, се правят подходящи изпитвания за имунологичните функции.

## 6. Специални изисквания за живи ваксини

### 6.1. Разпространение на щама на ваксината

Разпространението на щама на ваксината от ваксинирани към неваксинирани прицелни животни се изследва, като се използва препоръчаният начин на приложение, който най-вероятно води до разпространение. Освен това, може да е необходимо да се проучи разпространението към

▼ **M2**

неприцелни животински видове, които може да са изключително възприемчиви към щама на живата ваксина.

#### 6.2. *Разпространение във ваксинираните животни*

Изпращения, урина, мляко, яйца, устни, носни и други секрети се изследват за наличието на организма, по целесъобразност. Освен това могат да бъдат изискани изследвания за разпространението на щама на ваксината в тялото, като се обърне специално внимание на предпочитаните места за възпроизвеждане на организма. При живи ваксини за зоонози по смисъла на Директива 2003/99/ЕО на Европейския парламент и на Съвета <sup>(1)</sup>, които трябва да се използват за животни, от които се произвежда храна, при тези изследвания трябва да се обърне особено внимание на устойчивостта на организма на мястото на инжектиране.

#### 6.3. *Реверсия към вирулентността на атенуирани ваксини*

Реверсията към вирулентността се изследва върху основната посявка. Ако основната посявка не е в достатъчно количество, се изследва използваната за производството ваксина, която е била с най-нисък процес на превръщане. Ако се използва друг процес на превръщане, това се обосновава. Първоначалната ваксинация се извършва, като се използва начина на приложение, който най-вероятно води до реверсия към вирулентността. Извършат се серийни процеси на превръщане в пет прицелни групи животни, освен ако не съществува причина за повече на брой процеси на превръщане или организмът не изчезне по-рано от изпитваните животни. Когато организмът не се репликира адекватно, в прицелните видове се осъществяват колкото е възможно повече процеси на превръщане.

#### 6.4. *Биологични свойства на щама на ваксината*

Други изпитвания могат да са необходими, за да се определят колкото е възможно по-точно присъщите биологични свойства на щама на ваксината (например невротропизъм).

#### 6.5. *Рекомбинация или геномно пресортиране на щамове*

Обсъжда се вероятността от рекомбинация или геномно пресортиране с теренни или други щамове.

### 7. **Безопасност на потребителите**

Този раздел включва обсъждане на установените в предходните раздели ефекти, които свързват тези ефекти с вида и размера на човешко излагане на продукта, с оглед формулирането на подходящи предупреждения за потребителите и други мерки за управление на риска.

### 8. **Изследване на остатъчните количества**

За имунологичните ветеринарни лекарствени продукти обикновено не е необходимо да се правят изследвания за остатъчни количества. От друга страна, когато при производството на имунологични ветеринарни лекарствени продукти се използват адjuванти и/или консерванти, трябва да се вземе предвид възможността остатъчни количества да останат в храните. При необходимост се изследват ефектите от тези остатъчни количества.

Прави се предложение за карентен период и се обсъжда неговата адекватност по отношение на всяко изследване за остатъчни количества, което е правено.

### 9. **Взаимодействия**

Ако в резюмето на характеристиките на продукта е обявена съвместимост с други ветеринарни имунологични продукти, в такъв случай се разследва безопасността на асоциацията. Отбелязва се всяко друго известно взаимодействие с ветеринарни лекарствени продукти.

## V. ТЕРЕННИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

Освен ако не е обосновано, резултатите от лабораторните изследвания се допълват с данни от теренните изследвания, като се използват партидите, произведени в съответствие с производствения процес, описан в

<sup>(1)</sup> ОВ L 325, 12.12.2003 г., стр. 31.

▼ **M2**

заявлението за разрешително за пускане на пазара. Както безопасността, така и ефикасността могат да бъдат изследвани по време на същите теренни изследвания.

**Г. ОЦЕНКА НА РИСКА ЗА ОКОЛНАТА СРЕДА**

Целта на оценката на риска за околната среда е да се оценят потенциалните вредни ефекти, които употребата на продукта може да причини на околната среда и да набележат предпазни мерки, които могат да са необходими за намаляване на такива рискове.

Тази оценка обикновено се провежда на две фази. Първата фаза от оценката се провежда винаги. Представят се подробни данни относно оценката в съответствие с установеното ръководство. Оценката показва потенциалното излагане на околната среда на въздействието на продукта и нивото на свързания с подобно излагане риск, като отчита по-специално следните аспекти:

- прицелните животински видове и предложения начин на употреба,
- метода на прилагане, по-специално вероятната степен, до която продуктът ще влиза директно в системата на околната среда,
- възможното отделяне на продукта, неговите активни субстанции в околната среда чрез третиран животни, запазване в такива екскрети,
- изхвърляне на неизползван или отпадъчен продукт.

При живи щамове на ваксината, които могат да бъдат зоотични, се извършва оценка на риска за човека.

Когато заключенията от първата фаза покажат потенциално излагане на околната среда на продукта, заявителят продължава с втората фаза и оценява потенциалния(ите) риск(ове), който(които) ветеринарният лекарствен продукт може да причини на околната среда. Когато е необходимо, се извършват допълнителни изследвания за въздействието на продукта (почва, вода, въздух, водни системи, неприцелни организми).

**Д. ОЦЕНКА, ИЗИСКВАНА ЗА ВЕТЕРИНАРНИТЕ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, КОИТО СЪДЪРЖАТ ИЛИ СЕ СЪСТОЯТ ОТ ГЕНЕТИЧНО МОДИФИЦИРАНИ ОРГАНИЗМИ**

В случай на ветеринарни лекарствени продукти, които съдържат или се състоят от генетично модифицирани организми, заявлението се придружава и от документите, изисквани по силата на член 2 и част В от Директива 2001/18/ЕО.

**ЧАСТ 4: ИЗПИТВАНИЯ ЗА ЕФИКАСНОСТ****ГЛАВА I****1. Общи принципи**

Целта на опитите, описани в тази част, е да се докаже или потвърди ефикасността на имунологичен ветеринарен лекарствен продукт. Всички претенции на заявителя, отнасящи се до свойствата, ефектите и употребата на продукта, се подкрепят напълно от резултатите от специални опити, съдържащи се в заявлението за разрешително за пускане на пазара.

**2. Провеждане на опитите**

Всички опити за ефикасност се правят в съответствие с изцяло обмислен подробен протокол, който се изготвя в писмен вид преди началото на опита. Хуманното отношение към опитните животни е предмет на ветеринарен контрол и се взема изцяло под внимание по време на съставянето на всеки протокол за опит и по време на провеждането на опита.

Изискват се предварително установени систематични писмени процедури за организацията, провеждането, събирането на данни, документирането и проверката на опитите за ефикасност.

Освен ако не е обосновано друго, теренните опити се извършват в съответствие с установените принципи за добра клинична практика.

Преди началото на всеки теренен опит се получава и документира информираното съгласие на собственика на животните, които ще бъдат използвани в опита. По-специално, собственикът на животните се

## ▼ M2

информира в писмен вид за последиците от участието в опита върху последващото премахване на третираните животни или за получаването на храни от третираните животни. Копие от това известие, с подпис и дата от собственика на животното, се прилага към документацията за опита.

Освен ако теренният опит не се провежда на сляпо, разпоредбите на членове 55, 56 и 57 се прилагат по аналогия за етикетването на препарата, предназначен за употреба при ветеринарни теренни опити. Във всички случаи обозначението „само за употреба при теренни ветеринарни опити“ трябва да бъде поставено по видим и неизтриваем начин върху етикета.

## ГЛАВА II

## А. Общи изисквания

1. Изборът на щам антигени или ваксина се обосновава въз основа на эпизоологични данни.
2. Опитите за ефикасност, проведени в лаборатория, са контролни опити, при които се използват нетретираните контролни животни, освен ако предвид хуманитарното отношение към животните не се вземе друго решение и ефикасността може да бъде доказана по друг начин.

По принцип, тези лабораторни опити се подкрепят от опити, извършени при теренни условия, като се използват нетретираните контролни животни.

Всички опити се описват достатъчно подробно, за да е възможно повтарянето им като контролирани изпитвания, провеждани по искане от страна на компетентните органи. Изследователят доказва валидността на всички използвани техники.

Докладват се всички получени резултати независимо от това дали са благоприятни или неблагоприятни.

3. Ефикасността на имунологичен ветеринарен лекарствен продукт се доказва за всяка категория прицелни животински видове, които се препоръчват за ваксинация, по всеки препоръчителен начин на приложение и използвайки предложената схема за прилагане. Адекватно се оценява влиянието върху ефикасността на пасивно получени и придобити от майката антитела, където това е уместно. Началото и продължителността на имунитета се установяват и подкрепят с данни от опитите, освен ако не е обосновано друго.
4. Доказва се ефикасността на всеки от компонентите на многовалентни и комбинирани имунологични ветеринарни лекарствени продукти. Ако продуктът се препоръчва за прилагане в комбинация или едновременно с друг ветеринарен лекарствен продукт, се доказва, че продуктите са съвместими.
5. Когато продукт представлява част от схема за ваксиниране, препоръчана от заявителя, се доказва първоначалният или усилващ ефект или приносът на ветеринарния имунологичен продукт за ефикасността на схемата като цяло.
6. Дозата, която следва да се използва, е количеството продукт, което следва да се препоръча за използване, а партидата, използвана за изпитването за ефикасност, се взема от партида или партиди, произведени съгласно производствения процес, описан в част 2 на заявлението.
7. Ако в резюмето на характеристиките на продукта е заявена съвместимост с други имунологични продукти, в такъв случай се разследва безопасността на асоциацията. Отбелязва се всяко друго известно взаимодействие с други ветеринарни лекарствени продукти. Съвместна или едновременна употреба може да бъде разрешена, ако бъде подкрепена от съответни изследвания.
8. За диагностични имунологични ветеринарни лекарствени продукти, приложени на животни, заявителят отбелязва как трябва да се тълкуват реакциите от продукта.
9. За ваксините, които имат за цел да разграничат ваксинираните от инфектираните животни (маркерни ваксини) и при които твърдението за ефикасността почива на диагностични изпитвания *in vitro*, е налице необходимост от предоставяне на достатъчно сведения за диагностичните изпитвания, което да позволи да се направи адекватна оценка на твърденията във връзка с маркерните свойства.

▼ M2**Б. Лабораторни опити**

1. По принцип, демонстриране на ефикасността се провежда при добре контролирани лабораторни условия чрез провокация след прилагане на имунологичния ветеринарен лекарствен продукт на прицелно животно при препоръчителните условия за употреба. Доколкото е възможно, условията, при които се извършва провокацията, възпроизвеждат естествените условия за инфекция. Предоставят се данни относно щама на провокацията и нейното съответствие.

За живите ваксини, освен ако не бъде обосновано друго, се използват партидите, които съдържат минимум титър или сила. За останалите продукти, освен ако не бъде обосновано друго, се използват партидите с минимално активно съдържание.

2. Ако е възможно, имунният механизъм (междуклетъчни/хуморални, локални/обща класове имуноглобулин), който започва след прилагането на имунологичния ветеринарен лекарствен продукт на прицелни животни по препоръчания начин на приложение, се определя и документира.

**В. Теренни опити**

1. Освен ако не е обосновано, резултатите от лабораторните опити се допълват с данни от теренните опити, като се използват партидите, представителни за производствения процес, описан в заявлението за разрешително за пускане на пазара. Както безопасността, така и ефикасността могат да бъдат изследвани по време на същото теренно изследване.
2. Когато лабораторните опити не могат да подкрепят ефикасността, може да се приеме само провеждане на теренните опити.

**ЧАСТ 5: ДАННИ И ДОКУМЕНТИ****А. ВЪВЕДЕНИЕ**

Досието от изследванията за безопасност и ефикасност включва въведение, определящо предмета и посочващо направените изпитвания, съгласно части 3 и 4, а също и резюме с подробни позовавания на публикации. Това резюме съдържа обективно обсъждане на всички получени резултати и води до заключение за безопасността и ефикасността на имунологичния ветеринарен лекарствен продукт. Пропускането на някои от посочените изпитвания или опити се отбелязва и обсъжда.

**Б. ЛАБОРАТОРНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ**

За всички изследвания се предоставят:

1. резюме;
2. наименование на органа, извършил изследванията;
3. подробен протокол за експеримента, с описание на използваните методи, апаратура и материали, данни като вид или порода на животните, категории животни, от къде са взети, тяхната идентификация и номер, условия, при които са гледани и хранени животните (посочване, *inter alia*, на това дали са свободни от определени патогени и/или определени антители, естеството и количеството на добавките, съдържащи се във фуража), доза, начин, схема и дати на прилагане, описание и обосновка на използвания статистически метод;
4. в случай на контролни животни, дали са получили плацебо или не са били третираны;
5. в случай на третирани животни и при целесъобразност, дали са приели изпитвания продукт или друг продукт, разрешен в Общността;
6. всички общи и индивидуални наблюдения и получени резултати (със средни стойности и стандартни отклонения), независимо от това дали са благоприятни или неблагоприятни. Данните трябва да се описват с достатъчно подробности, което да позволи резултатите да бъдат критично оценени, независимо от тълкуването им от автора. Изходните данни са представени в табличен вид. За обяснение и илюстрация резултатите могат да са съпроводени от репродукции на записи, фотомикрографии и други;



▼ M2

7. естество, честота и продължителност на наблюдаваните нежелани ефекти;
8. брой животни, преждевременно отпаднали от изследването, и причините за това;
9. статистически анализ на резултатите, когато такъв се изисква от програмата за изпитване, и отклонения в данните;
10. поява и протичане на междуременно появили се заболявания;
11. всички подробности, отнасящи се до ветеринарните лекарствени продукти (различни от продукта на изследване), прилагането на които е било необходимо по време на изследването;
12. обективно обсъждане на получените резултати, водещо до заключения за безопасността и ефикасността на продукта.

## В. ТЕРЕННИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

Данните, отнасящи се до теренните изследвания, са достатъчно подробни, за да позволят да се направи обективна оценка. Те включват следното:

1. резюме;
2. име, адрес, функция и квалификация на отговорния изследовател;
3. място и дата на прилагане, идентификационен код, който може да бъде свързан с името и адреса на собственика на животното(ите);
4. подробности от протокола от опита, описващ използваните методи, апаратура и материали, подробности като начин на приложение, схема на прилагане, доза, категории животни, продължителност на наблюдение, серологичен отговор и други изследвания, направени на животните след прилагането;
5. в случай на контролни животни, дали са получили плацебо или не са били третиранни;
6. идентификация на третираните и контролните животни (колективно или индивидуално, както е подходящо), като видове, породи или шамове, възраст, тегло, пол, физиологично състояние;
7. кратко описание на метода на отглеждане и хранене, като се споменават естеството и количеството на всички добавки, съдържащи се във фуража;
8. всички данни от наблюденията, представянето и резултатите (със средни стойности и стандартни отклонения); индивидуалните данни се отбелязват, когато се провеждат изпитвания и измервания на отделни индивиди;
9. всички наблюдения и резултати от изследванията, благоприятни или неблагоприятни, с пълно описание на наблюденията и резултатите от обективните изпитвания на дейността, необходими за оценяването на продукта; използваните техники трябва да са определени и важноста на всяко отклонение в резултатите да бъде обяснена;
10. ефекти върху производителността на животните;
11. брой животни, преждевременно отпаднали от изследването, и причините за това;
12. естество, честота и продължителност на наблюдаваните нежелани ефекти;
13. поява и протичане на междуременно появили се заболявания;
14. всички подробности относно ветеринарни лекарствени продукти (различни от изследвания продукт), които са приложени преди или успоредно с изследвания продукт или по време на периода на наблюдение; подробности за всички наблюдавани взаимодействия;
15. обективно обсъждане на получените резултати, водещо до заключения за безопасността и ефикасността на продукта.

ЧАСТ 6: *БИБЛИОГРАФСКА СПРАВКА*

Прави се подробно изложение на библиографията, цитирана в резюмето, посочено в част 1, и се представят копия.

▼ M2

## ДЯЛ III

**ИЗИСКВАНИЯ ЗА СПЕЦИФИЧНИ ЗАЯВЛЕНИЯ ЗА РАЗРЕШИТЕЛНИ ЗАПУСКАНЕ НА ПАЗАРА****1. Генерични ветеринарни лекарствени продукти**

Заявленията, основани на член 13 (генерични ветеринарни лекарствени продукти) съдържат данните, посочени в дял I, части 1 и 2 от настоящото приложение, наред с оценка на риска за околната среда и сведения, доказващи, че продуктът има същия качествен и количествен състав в активни субстанции и същата фармацевтична форма като референтния лекарствен продукт, както и данни, показващи биоеквивалентност с референтния лекарствен продукт. Ако референтният ветеринарен лекарствен продукт е биологичен лекарствен продукт, се изпълняват изискванията за документацията, посочени в раздел 2 за сходни биологични ветеринарни лекарствени продукти.

За генеричните ветеринарни лекарствени продукти подробните и критични резюмета относно безопасността и ефикасността отделят по-специално внимание на следните елементи:

- основанията да се твърди сходство по същество;
- обобщение на примесите в партидите на активната(ите) субстанция(и), както и на готовия лекарствен продукт (и, където е приложимо, на продуктите от разграждането, получаващи се по време на съхранението), предложени за използване в продукта, който ще се пуска на пазара, заедно с оценка на тези примеси;
- оценка на изследванията на биоеквивалентността или обосновка на причините, поради които изследванията не са били проведени в съответствие с установените ръководства;
- ако е приложимо, заявителят представя допълнителни данни, с цел да покаже еквивалентността на безопасното и ефективно действие на различни соли, естери или производни на разрешена активна субстанция; тези данни включват доказателство за това, че няма промяна във фармакокинетичните или фармакодинамичните свойства на терапевтичната част и/или в токсичността, които биха могли да дадат отражение върху профила на безопасността/ефикасността.

Всяко твърдение в резюмето на характеристиките на продукта, което не е известно или за което не може да се направи заключение от свойствата на лекарствения продукт и/или неговата терапевтична група, следва да се разгледа в неклиничните/клиничните обзори/резюмета и да се докаже чрез публикации и/или допълнителни изследвания.

За генеричните ветеринарни лекарствени продукти, които трябва да бъдат приложени мускулно, подкожно или трансдермално, се предоставят следните допълнителни данни:

- доказателство за еквивалентно или различно изчерпване на остатъчните количества от мястото на прилагане, което може да бъде подкрепено от съответни изследвания за изчерпване на остатъчните количества;
- доказателство за поносимостта на прицелното животно на мястото на прилагане, което може да бъде подкрепено от съответни изследвания за поносимост на прицелното животно.

**2. Сходни биологични ветеринарни лекарствени продукти**

В съответствие с член 13, параграф 4, когато биологичен ветеринарен лекарствен продукт, сходен с референтен биологичен ветеринарен лекарствен продукт, не изпълнява условията, фигуриращи в определението за генеричен лекарствен продукт, информацията, която трябва да се представи, не се ограничава само до части 1 и 2 (фармацевтични, химични и биологични данни), а трябва да бъде допълнена с данни относно биоеквивалентността и бионаличността. В подобни случаи се предоставят допълнителни данни, и по-специално относно безопасността и ефикасността на продукта.

- Видът и количеството допълнителни данни (т.е. токсикологични и други изследвания за безопасност и подходящи клинични изследвания) се определят на базата на всеки отделен случай съгласно съответните научни насоки.
- Поради разнообразието на биологичните ветеринарни лекарствени продукти, компетентните органи определят нужните изследвания, пред-

▼ M2

видени в части 3 и 4, като вземат предвид специфичните характеристики на всеки отделен биологичен ветеринарен лекарствен продукт.

Общите принципи, които трябва да се приложат, са разгледани в насоки, които се приемат от агенцията, съобразно характеристиките на съответния биологичен ветеринарен лекарствен продукт. Ако референтният биологичен ветеринарен лекарствен продукт има повече от едно показание, ефикасността и безопасността на биологичния ветеринарен лекарствен продукт, за който се твърди, че е сходен, се обосновава, или ако е необходимо, показанията, за чието наличие се претендира, се доказват поотделно.

### 3. Утвърдена ветеринарномедицинска употреба

За ветеринарни лекарствени продукти, чиято(ито) активна(и) субстанция(и) има(т) „утвърдена ветеринарномедицинска употреба“, както е посочено в член 13а, призната ефикасност и приемливо ниво на безопасност, се прилагат изложените по-долу специфични правила.

Заявителят представя части 1 и 2 така, както е описано в дял I от настоящото приложение.

За части 3 и 4, подробна научна библиография разглежда всички аспекти на безопасността и ефикасността.

С цел да се докаже утвърдената ветеринарномедицинска употреба, се прилагат следните специфични правила:

3.1 С цел установяване на утвърдена ветеринарномедицинска употреба на съставките на ветеринарните лекарствени продукти се вземат предвид следните фактори:

- а) времето, през което е използвана дадена активна субстанция;
- б) количествените аспекти на употребата на активната субстанция;
- в) степента на научния интерес, предизвикан от употребата на активната субстанция (отразен в публикуваната научна литература);
- г) еднозначността на научните оценки.

Възможно е да са необходими различни периоди от време за установяването на утвърдената ветеринарномедицинска употреба на различните субстанции. Във всеки случай обаче периодът от време, който се изисква за установяването на утвърдената ветеринарномедицинска употреба на съставка на даден лекарствен продукт, не може да бъде по-малък от десет години от първата системна и документирана употреба на тази субстанция като ветеринарен лекарствен продукт в Общността.

3.2 Представената от заявителя документация включва всички аспекти на оценката на безопасността и/или ефикасността на продукта за предложеното показание при прицелните видове, като се използват предложените начин на приложение и режим на дозировка. Тя трябва да включва или насочва към съответната литературна справка, вземайки предвид изследванията, проведени преди и след пускането на пазара, както и научните публикации върху натрупания опит под формата на епидемиологични, и по-специално, на сравнителни епидемиологични изследвания. Представя се цялата документация, както благоприятната, така и неблагоприятната. По отношение на разпоредбите във връзка с утвърдената ветеринарномедицинска употреба от особена важност е да се изясни, че библиографската справка, в която има препратки към други източници на доказателства (изследвания, проведени след пускане на даден лекарствен продукт на пазара, епидемиологични изследвания и т.н.), а не само данните, свързани с изпитванията и опитите, може да служи като валидно доказателство за безопасността и ефикасността на даден продукт, ако в заявлението по задоволителен начин се обяснява и аргументира използването на тези източници на информация.

3.3 Специално внимание трябва да се обърне на всякакви липсващи сведения, като трябва да се обосноват причините, поради които може да се подкрепи приемливо ниво на безопасност и/или ефикасност въпреки липсата на някои изследвания.

3.4 В подробните и критични резюмета относно безопасността и ефикасността трябва да се обясни значението на всички представени данни, имащи отношение към даден продукт, който се различава от продукта, предвиден за пускане на пазара. Трябва да се прецени дали проучваният

▼ **M2**

продукт може да се счита или не за сходен с продукта, за който е подадено заявление за разрешително за пускане на пазара, независимо от съществуващите различия.

- 3.5 Опитът, придобит след пускането на пазара на други продукти, които съдържат същите съставки, е от особено значение и заявителите обръщат специално внимание на този аспект.

#### 4. Комбинирани ветеринарни лекарствени продукти

В случая на заявления, основани на член 13б, за комбинирания ветеринарен лекарствен продукт се представя досие, съдържащо части 1, 2, 3 и 4. Няма необходимост от представяне на изследвания относно безопасността и ефикасността на всяка една активна субстанция. Независимо от това, в заявлението за фиксирана комбинация е възможно да се включи информация относно отделните субстанции. Представянето на данни за всяка отделна активна субстанция, във връзка с необходимите изследвания за безопасност на потребителите, с изследванията на изчерпването на остатъчните количества и с клиничните изследвания на фиксирания комбиниран продукт, може да се счете за достатъчна причина данните по отношение на комбинирания продукт да бъдат пропуснати от съображения за хуманно отношение към животните и предвид ненужното изпитване върху животни, освен ако няма подозрение за взаимодействие, водещо до повишена токсичност. Когато е приложимо, се представя информация относно производствените предприятия и оценката на безопасността на външните агенти.

#### 5. Заявления за информирано съгласие

Заявленията, основани на член 13в, съдържат данните, описани в дял 1, част 1 от настоящото приложение, при условие че притежателят на разрешителното за пускане на пазара на оригиналния ветеринарен лекарствен продукт е дал на заявителя своето съгласие да се позове на части 2, 3 и 4 от досието на този продукт. В този случай не е налице необходимост от представяне на подробни и критични резюмета относно качеството, безопасността и ефикасността.

#### 6. Документация за заявленията в изключителни случаи

Разрешителното за пускане на пазара може да бъде издадено, при условие че бъдат спазени някои специфични задължения, съгласно които заявителят въвежда специфични процедури, по-специално по отношение на безопасността и ефикасността на ветеринарния лекарствен продукт, в случаите, както е предвидено в член 26, параграф 3 от настоящата директива, заявителят може да докаже, че не е в състояние да предостави изчерпателни данни относно ефикасността и безопасността при нормални условия на употреба.

При определянето на основните изисквания за всички заявления, посочени в настоящия раздел, следва да спазват приетите от агенцията насоки.

#### 7. Комбинирани заявления за разрешителни за пускане на пазара

Комбинираните заявления за разрешителни за пускане на пазара представляват заявления, в които част(и) 3 и/или 4 от досието се състоят от проведените от заявителя изследвания за безопасност и ефикасност, както и от библиографска справка. Всички останали части отговарят на структурата, описана в дял I, част I от настоящото приложение. Компетентният орган приема предложения формат, представен от заявителя на базата на всеки отделен случай.

### ДЯЛ IV

#### **ИЗИСКВАНИЯ ЗА ЗАЯВЛЕНИЯ ЗА РАЗРЕШИТЕЛНИ ЗА ПУСКАНЕ НА ПАЗАРА НА КОНКРЕТНИ ВЕТЕРИНАРНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ**

В настоящата част са изложени специалните изисквания по отношение на определени ветеринарни лекарствени продукти, свързани с естеството на съдържащите се в тях активни субстанции.

▼ **M2****1. ИМУНОЛОГИЧНИ ВЕТЕРИНАРНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ****A. ОСНОВНО ДОСИЕ НА ВАКСИННИЯ АНТИГЕН**

За определени имунологични ветеринарни лекарствени продукти и чрез дерогация от разпоредбите на дял II, част 2, раздел В относно активните субстанции, се въвежда понятието за основно досие на ваксинния антиген.

За целите на настоящото приложение „основно досие на ваксинния антиген“ означава отделна част от документацията на заявлението за разрешително за пускане на пазара на ваксина, която съдържа цялата необходима информация относно качеството на всяка от активните субстанции, част от този ветеринарен лекарствен продукт. Отделната част може да бъде обща за една или повече моновалентни и/или комбинирани ваксини, представени от един и същ заявител или притежател на разрешително за пускане на пазара.

Научните насоки за подаване и оценка на дадено основно досие на ваксинния антиген се приемат от агенцията. Процедурата по подаване и оценка на дадено основно досие на ваксинен антиген следва ръководството, публикувано от Комисията в „*Правила за лекарствените продукти в Европейския съюз*“, том 6Б, Указания към заявителите.

**B. МНОГОЩАМОВО ДОСИЕ**

За определени имунологични ветеринарни лекарствени продукти (за болестите шап, инфлуенца по птиците и син език) и чрез дерогация от разпоредбите на дял II, част 2, раздел В относно активните субстанции, се въвежда понятието за ползване на многощамово досие.

Многощамово досие означава едно-единствено досие, съдържащо данните, необходими за извършването на единна и задълбочена научна оценка на различните щамове/комбинации от щамове, която да позволи издаването на разрешителни за ваксини срещу антигенно променливите вируси.

Научните насоки за подаване и оценка на дадено многощамово досие се приемат от агенцията. Процедурата по подаване и оценка на многощамови досиета следва ръководството, публикувано от Комисията в „*Правила за лекарствените продукти в Европейския съюз*“, том 6Б, Указания към заявителите.

**2. ХОМЕОПАТИЧНИ ВЕТЕРИНАРНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ**

В настоящия раздел са изложени конкретните разпоредби, отнасящи се до прилагането на дял I, части 2 и 3 по отношение на хомеопатичните ветеринарни лекарствени продукти, както са описани в член 1, параграф 8.

**Част 2**

Разпоредбите на част 2 се прилагат към представените документи в съответствие с член 18 в опростената процедура за регистрация на хомеопатичните ветеринарни лекарствени продукти, посочени в член 17, параграф 1, както и към документите за издаване на разрешителни за други хомеопатични ветеринарни лекарствени продукти, посочени в член 19, параграф 1, като се вземат предвид изложените по-долу изменения.

**а) Терминология**

Латинското наименование на хомеопатичния шок, описан в заявлението за разрешително за пускане на пазара, съответства на латинското наименование в *Европейската фармакопея* или при липса на такова, в официална фармакопея на държава-членка. Когато е подходящо, се представя и традиционното(ите) наименование(я), използвано(и) във всяка държава-членка.

**б) Контрол върху изходните материали**

Данните и документите по изходните материали, т.е. всички използвани материали, включително суровините и междинните материали до крайното разтваряне, влизащи в състава на крайния хомеопатичен ветеринарен лекарствен продукт, които придружават заявлението, са придружени с допълнителни данни относно хомеопатичния шок.

Общите изисквания по отношение на качеството се прилагат към всички изходни материали и суровини, включително и към междинните етапи от производствения процес до крайното разтваряне, които влизат в състава на крайния хомеопатичен продукт. Ако в състава влиза и токсичен елемент,

**▼ M2**

той следва да се подложи, при възможност, на контрол по време на крайното разтваряне. Въпреки това, ако поради високата степен на разтваряне, това не е възможно, токсичната съставка се подлага на контрол на по-ранен етап. Всяка фаза на производствения процес — от изходните материали до крайния разтвор, който влиза в състава на готовия продукт — се описва изцяло.

В случай че в производствения процес съществува фаза разтваряне, стъпките, включени във фазата на разтваряне, се извършват в съответствие с хомеопатичните методи на производство, изложени в съответната монография от *Европейската фармакопея* или, при липса на такава, в официална фармакопея на държава-членка.

v) *Контролни изпитвания на крайния лекарствен продукт*

Общите изисквания за качество се прилагат за крайните хомеопатични ветеринарни лекарствени продукти. Всяко изключение се обосновава надлежно от заявителя.

Провеждат се идентификация и анализ на всички съставки, които са от значение от токсикологична гледна точка. Ако могат да се представят аргументи, че за всички съставки, които са от значение от токсикологична гледна точка, не е възможно да се проведе идентификация и/или анализ, например поради степента на разтваряне в крайния лекарствен продукт, качеството се доказва посредством пълно валидиране на производствения процес и процеса на разтваряне.

г) *Изпитвания за стабилност*

Доказва се стабилността на крайния продукт. Данните за стабилността, получени при изследването на хомеопатичните шокове, обикновено могат да се отнесат и към разтворите/по-силните продукти, получени от тях. Ако, поради степента на разтваряне, не е възможно да се проведе идентификация или анализ на активната субстанция, тогава могат да се вземат предвид данните за стабилността по отношение на фармацевтичната форма.

**Част 3**

Разпоредбите на част 3 се прилагат за опростената процедура по регистрация на хомеопатичните ветеринарни лекарствени продукти, посочени в член 17, параграф 1 от настоящата директива със следната спецификация, без да се накърняват разпоредбите на Регламент (ЕИО) № 2377/90 относно субстанциите, влизащи в състава на хомеопатичните шокове, предназначени за прилагане върху животински видове, от които се произвежда храна.

Липсата на каквато и да било информация трябва да бъде обоснована; така например трябва да се обосноват причините, поради които приемливо ниво на безопасност може да бъде подкрепено, въпреки липсата на някои изследвания.



ПРИЛОЖЕНИЕ II

ЧАСТ А

**Отменени директиви и техните последващи изменения**

**(посочени в член 96)**

- Директива 81/851/ЕИО на Съвета (ОВ L 317, 6.11.1981 г., стр. 1)  
 Директива 90/676/ЕИО на Съвета (ОВ L 373, 31.12.1990 г., стр. 15)  
 Директива 90/677/ЕИО на Съвета (ОВ L 373, 31.12.1990 г., стр. 26)  
 Директива 92/74/ЕИО на Съвета (ОВ L 297, 13.10.1992 г., стр. 12)  
 Директива 93/40/ЕИО на Съвета (ОВ L 214, 24.8.1993 г., стр. 31)  
 Директива 2000/37/ЕО на Комисията (ОВ L 139, 10.6.2000 г., стр. 25)  
 Директива 81/852/ЕИО на Съвета (ОВ L 317, 6.11.1981 г., стр. 16)  
 Директива 87/20/ЕИО на Съвета (ОВ L 15, 17.1.1987 г., стр. 34)  
 Директива 92/18/ЕИО на Съвета (ОВ L 97, 10.4.1992 г., стр. 1)  
 Директива 93/40/ЕИО на Съвета  
 Директива 1999/104/ЕО на Комисията (ОВ L 3, 6.1.2000 г., стр. 18)

ЧАСТ Б

**Срокове на приемане като национален закон**

**(посочени в член 96)**

Директива	Срок за транспониране
Директива 81/851/ЕИО	9 октомври 1983 г.
Директива 81/852/ЕИО	9 октомври 1983 г.
Директива 87/20/ЕИО	1 юли 1987 г.
Директива 90/676/ЕИО	1 януари 1992 г.
Директива 90/677/ЕИО	20 март 1993 г.
Директива 92/18/ЕИО	1 април 1993 г.
Директива 92/74/ЕИО	31 декември 1993 г.
Директива 93/40/ЕИО	1 януари 1995 г.
	1 януари 1998 г. (член 1.7)
Директива 1999/104/ЕО	1 януари 2000 г.
Директива 2000/37/ЕО	5 декември 2001 г.

## ПРИЛОЖЕНИЕ III

ТАБЛИЦА НА СЪОТВЕТСТВИЕТО

Настояща директива	Директива 65/65/ЕИО	Директива 81/851/ЕИО	Директива 81/852/ЕИО	Директива 90/677/ЕИО	Директива 92/74/ЕИО
Член 1, точки 1 и 2	Член 1, точки 1 и 2	Член 1, параграф 1			
Член 1, точка 3		Член 1, параграф 2, второ тире			
Член 1, точка 4	Член 1, точка 3	Член 1, параграф 1			
Член 1, точки 5 и 6		Член 1, параграф 2, трето и четвърто тире			
Член 1, точка 7				Член 1, параграф 2	
Член 1, точка 8					Член 1
Член 1, точка 9		Член 5, трета алинея, точка 8			
Член 1, точки от 10 до 16		Член 42б, първа алинея			
Член 1, точка 17		Член 50а, параграф 1, втора алинея			
Член 1, точка 18		Член 16, параграф 1			
Член 1, точка 19		Член 18, параграф 1, бележка под линия			
Член 2		Член 2, параграф 1			
Член 3, точка 1, първа алинея		Член 2, параграф 2, първо тире			
Член 3, точка 1, втора алинея		Член 2, параграф 3			
Член 3, точка 2				Член 1, параграф 3	
Член 3, точки 3 и 4	Член 1, точки 4 и 5 и член 2, параграф 3	Член 1, параграф 1			
Член 3, точка 5		Член 2, параграф 2, трето тире			
Член 3, точка 6		Член 1, точка 4			



Настояща директива	Директива 65/65/ЕИО	Директива 81/851/ЕИО	Директива 81/852/ЕИО	Директива 90/677/ЕИО	Директива 92/74/ЕИО
Член 4, параграф 1				Член 1, параграф 4	
Член 4, параграф 2		Член 3			
Член 5		Член 4, параграф 1, първа алинея			
Член 6		Член 4, параграф 2, първа алинея			
Член 7		Член 4, параграф 1, втора алинея			
Член 8		Член 4, параграф 1, трета алинея			
Член 9		Член 4, параграф 3, първа алинея			
Член 10, параграфи 1 и 2, първа и втора алинея		Член 4, параграф 4, първа и втора алинея			
Член 10, параграф 2, трета алинея					Член 2, параграф 1, втора алинея
Член 11		Член 4, параграф 4, трета алинея			
Член 12, параграф 1		Член 5, първа алинея			
Член 12, параграф 2		Член 5, втора алинея			
Член 12, параграф 3, букви от а) до и)		Член 5, трета алинея, точки от 1 до 9	Член 1, първа алинея		
Член 12, параграф 3, буква й)		Член 5, трета алинея, точка 10, първа алинея			
Член 12, параграф 3 от й) до м)		Член 5, трета алинея, точки от 11 до 14			
Член 13, параграф 1		Член 5, трета алинея, точка 10, втора алинея			

Настояща директива	Директива 65/65/ЕИО	Директива 81/851/ЕИО	Директива 81/852/ЕИО	Директива 90/677/ЕИО	Директива 92/74/ЕИО
Член 13, параграф 2			Член 1, втора алинея		
Член 14		Член 5а			
Член 15, параграф 1		Член 6			
Член 12, параграфи 2 и 3		Член 7			
Член 16					Член 6
Член 17, параграф 1					Член 7, параграф 1
Член 17, параграф 2					Член 7, параграф 3
Член 17, параграф 3					Член 4, втора алинея
Чл 18					Член 8
Член 19					Член 9
Член 20, първи параграф					Член 2, параграф 3
Член 20, втори параграф					Член 9
Член 21		Член 8			
Член 22		Член 8а			
Член 23		Член 9			
Член 24		Член 10			
Член 25		Член 5б			
Член 26, параграфи 1 и 2		Член 12			
Член 26, параграф 3		Член 15, параграф 2			

Настояща директива	Директива 65/65/ЕИО	Директива 81/851/ЕИО	Директива 81/852/ЕИО	Директива 90/677/ЕИО	Директива 92/74/ЕИО
Член 27, параграф 1		Член 14, параграф 1, първа алинея			
Член 27, параграф 2		Член 14, параграф 1, втора алинея			
Член 27, параграф 3		Член 14, параграф 2			
Член 27, параграфи 4 и 5		Член 14, параграфи 3 и 4			
Член 28		Член 15, параграф 1			
Член 29		Член 13			
Член 30		Член 11			
Член 31, параграф 1		Член 16, параграф 1			
Член 31, параграф 2		Член 16, параграф 2	Член 2		
Член 31, параграф 3		Член 16, параграф 3			
Член 32, параграф 1		Член 17, параграф 3			
Член 32, параграф 2		Член 17, параграф 1			
Член 32, параграф 3		Член 17, параграф 2			
Член 32, параграф 4		Член 17, параграф 4			
Член 33		Член 18			
Член 34		Член 19			
Член 35		Член 20			
Член 36		Член 21			
Член 37		Член 22, параграф 1			

Настояща директива	Директива 65/65/ЕИО	Директива 81/851/ЕИО	Директива 81/852/ЕИО	Директива 90/677/ЕИО	Директива 92/74/ЕИО
Член 38		Член 22, параграфи 2, 3 и 4			
Член 39		Член 23			
Член 40		Член 23а			
Член 41		Член 23б			
Член 42		Член 23в			
Член 43		Член 22, параграф 5			
Член 44		Член 24			
Член 45		Член 25			
Член 46		Член 26			
Член 47		Член 28, параграф 1			
Член 48		Член 28, параграф 2			
Член 49		Член 28, параграф 3			
Член 50		Член 27			
Член 51		Член 27а			
Член 52		Член 29			
Член 53		Член 31			
Член 54		Член 32			
Член 55, параграф 1		Член 30, параграф 1, първа и втора алинея			
Член 55, параграф 2		Член 30, параграф 1, трета алинея			
Член 55, параграф 3		Член 30, параграф 2			

Настояща директива	Директива 65/65/ЕИО	Директива 81/851/ЕИО	Директива 81/852/ЕИО	Директива 90/677/ЕИО	Директива 92/74/ЕИО
Член 56		Член 33			
Член 57					Член 3
Член 58, параграфи от 1 до 3		Член 43			
Член 58, параграф 4		Член 47			
Член 59, параграф 1		Член 44			
Член 59, параграф 2		Член 45			
Член 59, параграф 3		Член 47			
Член 60		Член 46			
Член 61, параграф 1		Член 48, първа алинея			
Член 61, параграф 2		Член 48, втора алинея			
Член 61, параграф 3		Член 48, трета алинея			
Член 62		Член 49, първа алинея			
Член 63		Член 50			
Член 64, параграф 1					Член 2, параграф 2
Член 64, параграф 2					Член 7, параграф 2
Член 65, параграф 1		Член 50а, параграф 1, първа и трета алинея			
Член 65, параграфи 2, 3 и 4		Член 50а, параграфи 2, 3 и 4			
Член 66		Член 50б			
Член 67		Член 4, параграф 3, трета алинея			
Член 68		Член 1, параграф 5			

Настояща директива	Директива 65/65/ЕИО	Директива 81/851/ЕИО	Директива 81/852/ЕИО	Директива 90/677/ЕИО	Директива 92/74/ЕИО
Член 69		Член 50в			
Член 70		Член 4, параграф 5			
Член 71				Член 4	
Член 72		Член 42д			
Член 73		Член 42а			
Член 74		Член 42в			
Член 75		Член 42 г.			
Член 76		Член 42е			
Член 77, параграф 1		Член 42ж			
Член 77, параграф 2		Член 42б			
Член 78		Член 42з			
Член 79		Член 42и			
Член 80, параграф 1		Член 34, първа и втора алинея			
Член 80, параграф 2				Член 3, параграф 1	
Член 80, параграф 3		Член 34, трета алинея			
Член 81, параграф 1		Член 35			
Член 81, параграф 2				Член 3, параграф 2	
Член 82				Член 3, параграф 3	
Член 83		Член 36			
Член 84		Член 37			
Член 85		Член 38			
Член 86					Член 4, първа алинея

Настояща директива	Директива 65/65/ЕИО	Директива 81/851/ЕИО	Директива 81/852/ЕИО	Директива 90/677/ЕИО	Директива 92/74/ЕИО
Член 87		Член 38а			
Член 88			Член 2а		
Член 89		Член 42й	Член 2б		
Член 90		Член 39			
Член 91		Член 42			
Член 92					Член 5
Член 93		Член 24а			
Член 94		Членове 40, 41 и 49, втора алинея			
Член 95		Член 4, параграф 2, втора алинея			
Член 96	—	—	—	—	—
Член 97	—	—	—	—	—
Член 98	—	—	—	—	—
Приложение I			Приложение		
Приложение II	—	—	—	—	—
Приложение III	—	—	—	—	—