

32001L0082

2001 11 28

EUROPOS BENDRIJŲ OFICIALUSIS LEIDINYS

L 311/1

EUROPOS PARLAMENTO IR TARYBOS DIREKTYVA 2001/82/EB
2001 m. lapkričio 6 d.
dėl Bendrijos kodekso, reglamentuojančio veterinarinius vaistus

EUROPOS PARLAMENTAS IR EUROPOS SAJUNGOS TARYBA,

atsižvelgdami į Europos bendrijos steigimo sutartį, ypač į jos 95 straipsnį,

atsižvelgdami į Komisijos pasiūlymą,

atsižvelgdami į Ekonomikos ir socialinių reikalų komiteto nuomonę ⁽¹⁾,

laikydami Sutarties 251 straipsnyje nustatytos tvarkos ⁽²⁾,

kadangi:

(1) 1981 m. rugsėjo 28 d. Tarybos direktyva 81/851/EEB dėl valstybių narių įstatymų, susijusių su veterinariniais vaistais, suderinimo ⁽³⁾, 1981 m. rugsėjo 28 d. Tarybos direktyva 81/852/EEB dėl valstybių narių įstatymų, reglamentuojančių analitinius, farmakologinius, toksikologinius bei klinikinius reikalavimus ir protokolus bandant veterinarinius vaistus, suderinimo ⁽⁴⁾, 1990 m. gruodžio 13 d. Tarybos direktyva 90/677/EEB, išplečianti Direktyvos 81/851/EEB dėl valstybių narių įstatymų, susijusių su veterinariniais vaistais, suderinimo taikymo sritį ir nustatanti papildomas nuostatas dėl imunologinių veterinarinių vaistų ⁽⁵⁾, taip pat 1992 m. rugsėjo 22 d. Tarybos direktyva 92/74/EEB, išplečianti Direktyvos 81/851/EEB dėl įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su veterinariniais vaistais, nuostatų suderinimo taikymo sritį ir nustatanti papildomas nuostatas dėl homeopatinų veterinarinių vaistų ⁽⁶⁾ buvo dažnai ir iš esmės keičiamos; dėl to, aiškumo ir racionalumo tikslu, minėtosios direktyvos turėtų būti kodifikuotos, sujungiant jas į vieną dokumentą.

(2) Bet kurių taisyklių, reglamentuojančių veterinarinių vaistų gamybą ir paskirstymą, pagrindinis tikslas privalo būti visuomenės sveikatos apsauga.

(3) Tačiau kadangi šis tikslas turi būti pasiektas tokiomis priemonėmis, kurios nekludytų vaistų gamybai ir prekybos plėtrai Bendrijoje.

(4) Savo įstatymais ir kitais teisės aktais dėl veterinarinių vaistų valstybės narės jau priėmė tam tikras nuostatas, tačiau šios nuostatos viena nuo kitos skiriasi pagrindiniais principais. Dėl jų atsiranda trukdžiai prekybai vaistais Bendrijoje ir tuo pačiu metu daroma įtaka ir vidaus rinkos funkcionavimui.

(5) Šios kliūtys turi būti pašalintos; kadangi dėl to turi būti suderintos atitinkamos nuostatos.

(6) Kad būtų užtikrinama visuomenės sveikatos apsauga ir laisvas veterinarinių vaistų judėjimas, kompetentingos institucijos apie veterinarinius vaistus, kuriais leista prekiauti, privalo turėti visą reikiamą informaciją, pateikiamą patvirtintose vaistų savybių santraukose.

(7) Išskyrus tuos vaistus, kuriems taikoma 1993 m. liepos 22 d. Tarybos reglamentu Nr. 2309/93, nustatančiu Bendrijos leidimų dėl žmonėms skirtų ir veterinarinių vaistų išdavimo ir priežiūros tvarką ir įsteigiančiu Europos vaistų vertinimo agentūrą ⁽⁷⁾, nustatyta centralizuota Bendrijos leidimų išdavimo tvarka, – leidimą prekiauti vaistais vienoje valstybėje narėje turi pripažinti kitų valstybių narių kompetentingos institucijos, jei nėra rimtų priežasčių manyti, kad tam tikro veterinarinio vaisto registravimas

⁽¹⁾ OL C 75, 2000 3 15, p. 11.

⁽²⁾ 2001 m. liepos 3 d. Europos Parlamento nuomonė (dar nepaskelbta Oficialiajame leidinyje) ir 2001 m. rugsėjo 27 d. Tarybos sprendimas.

⁽³⁾ OL L 317, 1981 11 6, p. 1. Direktyva su paskutiniais pakeitimais, padarytais Tarybos direktyva 2000/37/EB (OL L 139, 2000 6 10, p. 25).

⁽⁴⁾ OL L 317, 1981 11 6. Direktyva su paskutiniais pakeitimais, padarytais Tarybos direktyva 1999/104/EB (OL L 3, 2000 1 6, p. 18).

⁽⁵⁾ OL L 373, 1990 12 31, p. 26.

⁽⁶⁾ OL L 297, 1992 10 13, p. 12.

⁽⁷⁾ OL L 214, 1993 8 24, p. 1. Reglamentas su paskutiniais pakeitimais, padarytais Komisijos reglamentu (EB) Nr. 649/98 (OL L 88, 1998 3 24, p. 7).

- gali kelti grėsmę žmonių ar gyvūnų sveikatai arba aplinkai; jei valstybės narės nesutaria dėl vaisto kokybės, saugos ar efektyvumo, Bendrijos mastu būtina atlikti mokslinį vertinimą, po kurio turi būti priimtas bendras, suinteresuotojoms valstybėms narėms privalomas, sprendimas dėl nesutariamoms srities. Šis sprendimas turi būti priimamas naudojant sparčią procedūrą, užtikrinančią glaudų Komisijos ir valstybių narių bendradarbiavimą.
- (8) Šiuo tikslu bei remiantis pirmiau minėtu Reglamentu (EEB) Nr. 2309/93, įsteigiančiu Europos vaistų vertinimo agentūrą, reikėtų įsteigti Veterinarinių vaistų komitetą.
- (9) Ši direktyva tėra tik viena iš pakopų, siekiant užtikrinti laisvą veterinarinių vaistų judėjimą. Tačiau šiam tikslui įgyvendinti, remiantis įgyta patirtimi, prireiks naujų priemonių, – ypač Veterinarinių vaistų komitetui – likusioms laisvo vaistų judėjimo kliūtims pašalinti.
- (10) Ši direktyva nėra taikoma vaistiniams pašarams. Tačiau ir visuomenės sveikatos, ir ekonomikos sumetimais būtina uždrausti naudoti neregistruotus vaistus vaistiniams pašarams gaminti.
- (11) Vaistų sukeliama žala ir terapinio veiksmingumo aspektai gali būti vertinami tik vieni kitų atžvilgiu ir yra tik santykinės svarbos, priklausančios nuo mokslo pažangos bei vaisto paskirties. Drauge su paraiška dėl leidimo prekiauti veterinarinį vaistą pateikiamuose duomenyse bei dokumentuose turi būti nurodyta, jog vaisto terapinis veiksmingumas gerokai pranoksta jo keliamą pavojų. Jei tai nenurodyta, paraiška turi būti atmesta.
- (12) Leidimas prekiauti neišduodamas, jei jis terapiniu požiūriu nėra pakankamai veiksmingas arba stinga tokio veiksmingumo įrodymų. Terapinis veiksmingumas suprantamas kaip gamintojų žadamas vaisto veiksmingumas.
- (13) Leidimas prekiauti taip pat neišduodamas, jei nurodytoji karencijos trukmė nėra pakankama, kad būtų išvengta sveikatai pavojingo likučių poveikio.
- (14) Kad būtų gautas leidimas prekiauti imunologiniu veterinariniu vaistu, gamintojas turi įrodyti, jog sugebės užtikrinti kiekvienos gamtinio partijos vienodumą.
- (15) Kompetentingos institucijos turėtų būti įgaliotos uždrausti naudoti imunologinį veterinarinį vaistą, jei jo sukelta imunologinė reakcija gydomo gyvūno organizme trukdys įgyvendinti nacionalinę ar Bendrijos gyvūnų ligų diagnostavimo, šalinimo ir kontrolės programą.
- (16) Visų pirma homeopatinių vaistų vartotojams reikėtų labai aiškiai nurodyti homeopatinį vaistų pobūdį ir pateikti pakankamai jų kokybės ir saugos garantijų.
- (17) Taisyklės, susijusios su veterinarinių homeopatinių vaistų gamyba, kontrole ir tikrinimu, turi būti suvienodintos, kad į visos Bendrijos rinką galėtų būti tiekiami saugūs ir geros kokybės vaistai.
- (18) Atsižvelgiant į veterinariniams homeopatiniais vaistams būdingas savybes, pvz., labai nedidelį juos sudarančių veikliųjų medžiagų kiekį, ir sunkumus, kylančius jų atžvilgiu taikant visuotinai priimtus statistinius klinikinių tyrimų metodus, reikėtų nustatyti tam tikrą supaprastintą registracijos tvarką tiems tradiciniams homeopatiniais vaistams, kurie tiekiami į rinką nenurodant terapinių indikacijų tokio farmacinio pavidalo ir dozavimo, kuris nekelia pavojaus gyvūnams.
- (19) Įprastos taisyklės, reglamentuojančios leidimą prekiauti veterinariniais vaistais, turi būti taikomos veterinariniams homeopatiniais vaistams, kuriais prekiaujama nurodant jų terapines indikacijas arba kita forma, galinčią kelti riziką, kurią reikia palyginti su norimu terapiniu poveikiu. Valstybės narės, vertindamos tyrimų ir bandymų, kurie atliekami siekiant nustatyti tokių vaistų saugą ir efektyvumą naminiams ir egzotinių rūšių gyvūnams rezultatus, turi turėti galimybę vadovautis atitinkamomis taisyklėmis, apie kurias turi būti pranešama Komisijai.
- (20) Kad būtų geriau apsaugota žmonių ir gyvūnų sveikata ir kad būtų išvengta pakartotinio paraiškų dėl leidimo prekiauti nagrinėjimo, valstybės narės turėtų sistemingai rengti kiekvieno registruojamo veterinarinio vaisto įvertinimo ataskaitas, o prireikus jomis keistis. Be to, jei paraiška išduoti leidimą pateikti veterinarinį vaistą į rinką svarstomas kitoje valstybėje narėje, valstybė narė turi turėti galimybę sustabdyti paraiškos dėl leidimo prekiauti veterinariniu vaistu nagrinėjimą, tikėdamasi pripažinti kitoje valstybėje narėje priimtą sprendimą.
- (21) Kad būtų sudarytos geresnės sąlygos laisvam veterinarinių vaistų judėjimui ir būtų išvengta pakartotinio vaistų

- patikrinimo kitoje valstybėje narėje, jeigu jie jau buvo patikrinti vienoje valstybėje narėje, veterinarinių vaistų gamybai, importui iš trečiųjų šalių bei atitinkamam leidimui prekiauti turėtų būti taikomi minimalūs reikalavimai.
- (22) Gera Bendrijoje pagamintų veterinarinių vaistų kokybė turi būti garantuojama, reikalaujant laikytis geros vaistų gamybos praktikos, nepriklausomai nuo vaistų galutinės paskirties vietos.
- (23) Taip pat reikėtų imtis priemonių užtikrinti, kad veterinarinių vaistų paskirstytojai turėtų valstybių narių leidimą ir tvarkytų vaistų apskaitą.
- (24) Veterinarinių vaistų tyrimų standartai ir protokolai yra veiksminga priemonė, leidžianti kontroliuoti šiuos vaistus bei taip apsaugoti visuomenės sveikatą, jie gali palengvinti šių vaistų judėjimą, nes jais nustatomos bendros vaistų bandymų ir dokumentų sudarymo taisyklės, įgalinančios kompetentingas institucijas priimti sprendimus remiantis vienodais bandymais ir kriterijais ir taip išvengti vertinimo skirtumų.
- (25) Pageidautina aiškiau nustatyti atvejus, kai farmakologinių, toksikologinių ir klinikinių tyrimų rezultatų nereikia pateikti tam, kad būtų gautas leidimas prekiauti veterinariniu vaistu, kuris yra iš esmės tapatus naujoviškam vaistui tuo pačiu metu užtikrinant, kad nebūtų diskriminuojamos naujoviškų vaistų formos. Tačiau dėl tam tikrų valstybės politikos nuostatų bandymai su gyvūnais be pateisinamos priežasties pakartotinai neturėtų būti atliekami.
- (26) Sukūrus vidaus rinką, konkrečių kontrolės priemonių, skirtų garantuoti iš trečiųjų šalių importuojamų vaistų kokybę, galima atsisakyti tik tuo atveju, jei Bendrija imasi būtinų priemonių užtikrinti, kad reikiamų kontrolės priemonių imtasi eksportuojančioje šalyje.
- (27) Siekiant užtikrinti nuolatinį vartojamų veterinarinių vaistų saugą, būtina garantuoti, kad farmakologinio budrumo sistemos Bendrijoje būtų nuolat modifikuojamos, atsižvelgiant į mokslo ir technikos pažangą.
- (28) Siekiant apsaugoti visuomenės sveikatą, turi būti surenkami ir įvertinami atitinkami duomenys apie neigiamą veterinarinių vaistų poveikį žmogaus organizmui.
- (29) Farmakologinio budrumo sistemose turi būti atsižvelgiama į turimus duomenis apie efektyvumo stoką.
- (30) Be to, renkant informaciją apie vaistų žalingą poveikį dėl jų naudojimo ne pagal vaistų informacinio lapelio reikalavimus ir karencijos laiko tinkamumą bei galimas aplinkos problemas, galima pagerinti nuolatinę gero veterinarinių vaisto vartojimo priežiūrą.
- (31) Būtina atsižvelgti į pokyčius, atsirandančius derinant farmakologinio budrumo srities apibrėžimus, terminiją ir technologijų plėtojamą.
- (32) Vis aktyviau keičiantis elektronine informacija apie veterinarinių vaistų, kuriais prekiaujama Bendrijoje, žalingą poveikį, pranešimus apie žalingą poveikį siekiama leisti priimti vienoje vietoje, tuo pačiu metu užtikrinant, kad šia informacija būtų dalijamasi su visų valstybių narių kompetentingomis institucijomis.
- (33) Bendrija suinteresuota užtikrinti, kad vaistų, kuriems leidimas prekiauti išduodamas centralizuotai ir kitomis procedūromis, veterinarinės farmakologinės budrumo sistemos būtų suderintos.
- (34) Leidimų prekiauti liudijimų turėtojams privalu aktyviai priimti atsakomybę už jų į rinką tiekiamų veterinarinių vaistų farmakologinį budrumą.
- (35) Šiai direktyvai įgyvendinti reikalingos priemonės turi būti priimtose pagal 1999 m. birželio 28 d. Tarybos sprendimo 1999/468/EB, nustatančio Komisijos naudojimosi jai suteiktais įgyvendinimo įgaliojimais tvarką ⁽¹⁾, reikalavimus.
- (36) Siekiant pagerinti visuomenės sveikatos apsaugą, būtina nustatyti, kad žmonėms skirtas maistas negali būti gaminamas iš gyvūnų, su kuriais buvo atliekami veterinarinių vaistų klinikiniai tyrimai, jei pagal 1990 m. birželio 26 d. Tarybos reglamento (EEB) Nr. 2377/90, nustatančio veterinarinių vaistų likučių gyvūninės kilmės maisto produktuose didžiausių kiekių nustatymo tvarką Bendrijoje ⁽²⁾, reikalavimus nėra nustatytas didžiausias leistinas atitinkamo veterinarinio vaisto likučių kiekis.
- (37) Komisijai turi būti suteikti įgaliojimai priimti pakeitimus, reikalingus suderinti I priedą su mokslo ir technikos pažanga.

⁽¹⁾ OL L 184, 1999 7 17, p. 23.

⁽²⁾ OL L 224, 1990 8 18, p. 1. Reglamentas su paskutiniais pakeitimais, padarytais Komisijos reglamentu (EB) Nr. 1274/2001 (OL L 175, 2001 6 28, p. 14).

(38) Ši direktyva neturi pažeisti II priedo B dalyje nustatytų valstybių narių įsipareigojimų dėl direktyvų perkėlimo į nacionalinę teisę terminų,

PRIĖMĖ ŠIĄ DIREKTYVĄ:

I DALIS

APIBRĖŽIMAI

1 straipsnis

Šioje direktyvoje vartojami terminai:

1. Patentuotas vaistas:

iš anksto paruoštas ir tiekiamas į rinką specialiu pavadinimu ir specialioje pakuotėje vaistas.

2. Veterinarinis vaistas:

medžiaga ar medžiagų mišinys, kuris pateikiamas gyvūnams gydyti ar ligų profilaktikai. Veterinariniais vaistais taip pat laikomos tokios medžiagos ar jų mišiniai, kurie gali būti naudojami gyvūnams, siekiant nustatyti diagnozę ar atstatyti, koreguoti ar modifikuoti gyvūnų fiziologines funkcijas.

3. Paruoštas vartoti veterinarinis vaistas:

bet koks iš anksto paruoštas veterinarinis vaistas, kuriam netinka patentuoto vaisto apibūdinimas, ir kuris parduodamas tolesnio apdorojimo nereikalaujančiu farmaciniu pavidalu.

4. Medžiaga:

Bet kuri medžiaga, kuri, nepriklausomai nuo jos kilmės, gali būti:

— žmogaus, pvz.,

žmogaus kraujas ir jo produktai,

— gyvūninė, pvz.,

mikroorganizmai, visas gyvūnas, organų dalys, gyvūnų išskyros, toksinai, ištraukos, kraujo produktai,

— augalinė, pvz.,

mikroorganizmai, augalai, augalų dalys, augalų išskyros, ištraukos,

— cheminė, pvz.,

elementai, gamtoje egzistuojančios cheminės medžiagos ir chemijos produktai, gaunami juos chemiškai keičiant ar sintezės būdu.

5. Vaistiniai premiksai:

bet kuris iš anksto pagamintas veterinarinis vaistas, skirtas vaistiniams pašarams gaminti.

6. Vaistiniai pašarai:

bet koks pagamintas veterinarinio vaisto ir pašaro arba veterinarinių vaistų bei pašarų mišinys, skirtas gyvūnams, kuriuo galima prekiauti, ir kuris, toliau jo neapdorojant, gali būti šeriamas gyvūnams dėl jo gydomųjų ar apsauginių savybių arba dėl kitų vaistinių savybių, minimų 2 punkte.

7. Imunologinis veterinarinis vaistas:

veterinarinis vaistas, duodamas gyvūnams tam, kad susiformuotų aktyvusis ar pasyvusis imunitetas, arba norint diagnozuoti jų imuniteto būklę.

8. Veterinarinis homeopatinis vaistas:

veterinarinis vaistas, pagamintas iš produktų, medžiagų ar jų mišinių, vadinamų homeopatiniais šaltiniais, pagal homeopatinės gamybos reikalavimus, aprašytus Europos farmakopėjoje arba, jei tokios nėra, valstybių narių tuo metu oficialiai naudojamose farmakopėjose.

Veterinarinis homeopatinis vaistas gali būti sudarytas iš daugelio sudedamųjų medžiagų.

9. Karencijos laikas:

laikotarpis nuo paskutinio veterinarinio vaisto davimo gyvūnui įprastomis vartojimo sąlygomis iki maisto produkto iš to gyvūno gavimo, užtikrinantis, kad vaisto likučių produktuose neliko daugiau už Reglamentu (EEB) Nr. 2377/90 nustatytą didžiausią leistiną likučių kiekį.

10. Nepageidaujama reakcija:

kenksminga ir nenumatyta reakcija, kilusi vartojant veterinarinį vaistą įprastomis dozėmis gyvūnų ligų profilaktikai, diagnostikai ir gydymui arba siekiant pakeisti jų fiziologines funkcijas.

11. Nepageidaujama žmonių reakcija:

kenksminga ir nenumatyta žmonių reakcija, kilusi neapsisaugojus nuo veterinarinio vaisto.

12. *Pavojinga nepageidaujama reakcija:*

žalingas poveikis, kuris baigiasi mirtimi, kelia pavojų gyvybei, sukelia sunkią negalią ar nedarbingumą, apsigimimą/įgimtą defektą ar atsiranda nuolatinių ar ilgalaikių ligos požymių.

II DALIS

APIMTIS

2 straipsnis

13. *Netikėta nepageidaujama reakcija:*

žalingas poveikis, kurio kilmė, sunkumas ir poveikis neatitinka vaisto savybių santraukos.

Šios direktyvos nuostatos taikomos veterinariniams vaistams, kuriuos ketinama pateikti į rinką, *inter alia*, kaip vaistus, gatavus vaistus ar vaistinių pašarų premiksus.

3 straipsnis

14. *Periodinė atnaujinama ataskaita apie vaisto saugą:*

periodinė ataskaita, kurioje turi būti pateikta 75 straipsnyje nurodyta informacija.

Ši direktyva netaikoma:

1. Vaistiniams pašarams, kaip apibrėžta 1990 m. kovo 26 d. Tarybos direktyvoje 90/167/EEB, nustatančioje vaistinių pašarų paruošimo, pateikimo į rinką ir naudojimo Bendrijoje sąlygas⁽¹⁾.

15. *Vaisto stebėjimo po pardavimo tyrimai:*

farmakoepidemiologinis arba klinikinis tyrimas, atliekamas pagal leidimo prekiauti vaistu sąlygas, siekiant nustatyti ir iširti pavojų, susijusį su prekiauti leistu veterinariniu vaistu.

Tačiau vaistiniai pašarai gali būti gaminami tik iš vaistinių premiksų, kuriais, kaip numatyta šioje direktyvoje, buvo leista prekiauti.

2. Inaktyvuotiems imunologiniams veterinariniams vaistams, kurie gaminami iš patogenų ir antigenų, gautų iš ūkiuose laikomų gyvūno ar gyvūnų ir naudojamų gydyti tą gyvūną ar gyvūnus, laikomus toje pačioje vietovėje esančiame ūkyje.

16. *Naudojimas ne pagal vaisto naudojimo instrukcijas:*

veterinarinio vaisto naudojimas, neatitinkantis vaisto savybių santraukos, įskaitant netinkamą vaisto vartojimą arba piktnaudžiavimą juo.

3. Bet kuriems vaistinėje pagal receptą pagamintiems vaistams, skirtiems konkrečiam gyvūnui gydyti (specialiai pagamintiems vaistams).

4. Bet kuriems vaistams, pagamintiems vaistinėje pagal farmakopėjos nuostatas ir skirtiems tiesiogiai galutiniam vartotojui (pagal farmakopėją išrašomiems vaistams).

17. *Didmeninis veterinarinių vaistų pardavimas:*

bet kokia veikla, apimanti veterinarinių vaistų įsigijimą, pardavimą, importą, eksportą ar bet kokias kitas su jais susijusias prekybos operacijas, siekiant arba nesiekiant pelno, išskyrus atvejus, kai:

- gamintojas tiekia savo paties pagamintus veterinarinius vaistus,
- veterinarinius vaistus mažmeninei prekybai tiekia asmenys, turintys teisę verstis tokia tiekimo veikla pagal 66 straipsnyje nustatytas sąlygas.

5. Veterinariniams vaistams, kurių pagrindą sudaro radioaktyvieji izotopai.

6. Bet kokiems priedams, minimiems 1970 m. lapkričio 23 d. Tarybos direktyvoje 70/524/EEB dėl pašarų priedų⁽²⁾, kai jie pagal šią direktyvą dedami į pašarus gyvūnams ir pašarų gyvūnams papildus.

Tačiau, įgyvendindamos 10 straipsnio 1 dalies c punkto ir 2 dalies nuostatas, valstybės narės gali atsižvelgti į pirmosios pastraipos 3 ir 4 punktuose minimus vaistus.

4 straipsnis

18. *Agentūra:*

Pagal Reglamentą (EEB) Nr. 2309/93 įsteigta Europos vaistų vertinimo agentūra.

1. Valstybės narės gali nustatyti, kad ši direktyva netaikoma tiems neaktyvuotiems imunologiniams veterinariniams vaistams, kurie gaminami iš patogenų ir antigenų, gautų iš ūkiuose laikomų gyvūno ar gyvūnų ir vartojami gydyti tą gyvūną ar gyvūnus, kurie laikomi toje pačioje vietovėje esančiame ūkyje.

19. *Rizika žmogaus ar gyvūno sveikatai ar aplinkai:*

bet kokia rizika, susijusi su veterinarinio vaisto kokybe, sauga ir naudingumu.

⁽¹⁾ OL L 92, 1990 4 7, p. 42.

⁽²⁾ OL L 270, 1970 12 14, p. 1. Direktyva su paskutiniais pakeitimais, padarytais Komisijos reglamentu (EB) Nr. 45/1999 (OL L 6, 1999 1 12, p. 3).

Valstybės narės savo teritorijoje gali taikyti 5, 7 ir 8 straipsnių nuostatų išimtis veterinariniams vaistams, skirtiems akvariumų žuvims, narveliuose laikomiems paukščiams, naminiams balandžiams, terariumuose laikomiems gyvūnams bei smulkiesiems graužikams, jeigu šiuose vaistuose nėra medžiagų, kurios turi būti kontroliuojamos, ir jeigu buvo imtasi visų reikiamų priemonių, kad šie vaistai nebus naudojami kitiems gyvūnams.

III DALIS

PREKYBA

I SKYRIUS

Leidimas prekiauti

5 straipsnis

Joks veterinarinis vaistas negali būti pateikiamas į rinką valstybės narės teritorijoje, kol šios valstybės narės kompetentinga institucija šioje direktyvoje nustatyta tvarka nėra išdavusi leidimo prekiauti arba kol leidimas prekiauti nėra išduotas Reglamento (EEB) Nr. 2309/93 nustatyta tvarka.

6 straipsnis

Kad veterinariniam vaistui, skirtam maistui auginamiems gyvūnams, būtų galima išduoti leidimą prekiauti, jį sudarančios veikliosios medžiagos turi būti įrašytos į Reglamento (EEB) Nr. 2377/90 I, II ar III priedus.

7 straipsnis

Kai to reikalauja sveikatos padėtis, valstybė narė gali leisti prekiauti ar skirti gyvūnams tuos veterinarinius vaistus, kuriems šios direktyvos nustatyta tvarka leidimą išdavė kita valstybė narė.

8 straipsnis

Sunkios ligos epidemijos atveju valstybės narės gali laikinai leisti naudoti imunologinius veterinarinius vaistus, kuriems nėra išduotas leidimas pateikti juos į rinką, jei nėra kito tinkamo vaisto ir jei Komisijai išsamiai pranešama apie šio vaisto naudojimo sąlygas.

9 straipsnis

Joks veterinarinis vaistas negali būti skiriamas gyvūnui, jei nėra išduotas leidimas juo prekiauti, išskyrus 12 straipsnio 3 dalies j punkte minimus veterinarinių vaistų tyrimus, kuriuos po pranešimo ir leidimo galiojančių nacionalinių taisyklių nustatyta tvarka priima kompetentingos nacionalinės institucijos.

10 straipsnis

1. Išimties atveju, kai nėra gyvūnui reikalingo registruoto veterinarinio vaisto, veterinarijos gydytojo asmenine atsakomybe viešam ar labai mažam skaičiui ūkio gyvūnų, siekiant sumažinti neleistinas jų kančias, galima skirti:

a) veterinarinį vaistą, kuriuo leista prekiauti atitinkamoje valstybėje narėje pagal šią direktyvą arba Reglamentą (EEB) Nr. 2309/93 skirtą kitos rūšies gyvūnams arba tos pačios rūšies gyvūnams, bet kitokios ligos atveju;

b) jei nėra vaisto, minimo a punkte, žmonėms vartoti skirtą vaistą, kuriuo leidžiama prekiauti atitinkamoje valstybėje narėje pagal 2001 m. lapkričio 6 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyvos 2001/83/EB dėl Bendrijos kodekso, reglamentuojančio žmonėms skirtus vaistus⁽¹⁾, arba Reglamento (EEB) Nr. 2309/93 reikalavimus; arba

c) jei nėra vaisto, minimo b punkte, ir nepažeidžiami atitinkamos valstybės narės įstatymai, veterinarinį vaistą, kurį ekspromtu, laikydamasis veterinariniame recepte nustatytų sąlygų, pagamina pagal nacionalinius įstatymus įgaliotas asmuo. Šioje dalyje sąvoka „gyvūnas ar labai mažas ūkio gyvūnų skaičius“ taip pat apima tuos naminius gyvūnus ir egzotinių rūšių gyvūnus, kurie neauginami maistui.

2. 1 dalies nuostatos taikomos, jei veterinarinis vaistas, skiriamas maistui auginamiems gyvūnams, yra sudarytas vien tik iš tų medžiagų, kurias leidžiama duoti tokiems gyvūnams atitinkamoje valstybėje, ir jei atsakingas veterinarijos gydytojas nustato tinkamą karencijos laiką.

Jei vartojamam vaistui nenurodomas karencijos laikas atitinkamai gyvūnų rūšiai, jis negali būti trumpesnis negu:

7 paros kiaušinių,

7 paros pieno,

28 paros paukštiena ir žinduolių mėsa, įskaitant riebalus ir subproduktus,

500 laipsniadienių žuvų.

⁽¹⁾ OL L 311, 2001 11 28, p. 67.

Veterinariųjų homeopatinių vaistų, kuriuose veikliosios medžiagos koncentracija yra viena dalis milijonui ar mažesnė, pirmoje ir antroje pastraipose minimas karencijos laikas mažinamas iki nulio.

11 straipsnis

Vadovaudamasis 10 straipsnio nuostatomis, veterinarijos gydytojas turi tinkamai registruoti visas gyvūnų tyrimo datas, savininko duomenis, gydytų gyvūnų skaičių, diagnozę, skirtus vaistus, dozes, gydymo trukmę, taip pat rekomenduojamą karencijos laiką, be to šie dokumentai turi būti saugomi mažiausiai trejus metus, kad prireikus kompetentingos institucijos galėtų juos patikrinti. Valstybės narės gali nustatyti šį reikalavimą ir ne maistui auginamiems gyvūnams.

12 straipsnis

1. Norint gauti leidimą prekiauti veterinariniu vaistu kitokia tvarka nei ta, kuri yra nustatyta Reglamente (EEB) Nr. 2309/93, atitinkamos valstybės narės kompetentingai institucijai pateikiama paraiška.

2. Leidimas prekiauti gali būti išduodamas tik Bendrijoje įsisteigusiam pareiškėjui.

3. Drauge su prašymu pateikiami šie I priede nurodyti duomenys ir dokumentai:

- a) už vaisto pateikimą į rinką atsakingo asmens ir susijusių gamintojo ar gamintojų, jei jie yra skirtingi, pavardė ar įmonės pavadinimas bei nuolatinis adresas arba registruota verslo vieta bei gamybos vieta;
- b) veterinarinio vaisto pavadinimas (prekių ženklas, bendrinis pavadinimas su prekių ženklu ar be jo ar gamintojo pavadinimas, ar mokslinis pavadinimas, ar formulė su prekių ženklu ar be jo, ar gamintojo pavadinimas);
- c) veterinarinio vaisto visų sudedamųjų dalių kokybiniai ir kiekybiniai duomenys, vartojant įprastą terminiją, be empirinių cheminių formulių ir su bendriniais tarptautiniais pavadinimais, rekomenduojamais Pasaulio sveikatos organizacijos, jei tokie yra;
- d) gamybos metodų aprašymas;
- e) terapinės indikacijos, kontraindikacijos ir nepageidaujama reakcija;
- f) dozės skirtingoms gyvūnų rūšims, kurioms veterinarinis vaistas yra skirtas, jo farmacinė forma, vartojimo būdas bei forma ir siūlomas tinkamumo laikas;

g) jei reikia, paaiškinimai apie atsargumo ir saugos priemones laikant, duodant jo gyvūnams, atliekų, susijusių su veterinariniu vaistu, sunaikinimą, taip pat duomenys apie riziką, kurią veterinarinis vaistas gali kelti aplinkai, žmonių bei gyvūnų sveikatai ir augalams;

h) karencijos laiko nurodymas. Prireikus, pareiškėjas pasiūlo ir pagrindžia tokį leistiną likučių kiekį gyvūninės kilmės maisto produktuose, kuris nekelia pavojaus vartotojui, taip pat nurodo įprastus analizės metodus, kuriuos kompetentingos institucijos galėtų taikyti veterinarinio vaisto likučiams nustatyti;

i) gamintojo naudojamų kontrolinių bandymų metodų aprašymai (sudedamųjų dalių ir galutinio produkto kokybinė ir kiekybinė analizė, konkretūs tyrimai, pvz., sterilumo, pirogeniškų medžiagų priemaišų, sunkiųjų metalų buvimo, stabilumo, biologiniai ir toksiskumo, tarpinių gamybos produktų);

j) tyrimų rezultatai:

— fizinių ir cheminių, biologinių ar mikrobiologinių,

— toksikologinių ir farmakologinių,

— klinikinių;

k) vaisto savybių santrauka pagal 14 straipsnio reikalavimus, vienas ar daugiau veterinarinio vaisto pavyzdžių ar prekybinių maketų, taip pat įpakavimo įdėklas;

l) dokumentas, kad gamintojui yra leista gaminti veterinarinius vaistus savo šalyje;

m) leidimo prekiauti atitinkamu veterinariniu vaistu, gauto kitoje valstybėje narėje arba trečiojoje šalyje, kopija, bei sąrašas valstybių narių, kuriuose šios direktyvos nustatyta tvarka yra svarstomas prašymas leisti prekiauti šiuo veterinariniu vaistu. Taip pat pateikiama vaisto savybių santrauka, 14 straipsnyje nustatyta tvarka siūloma pareiškėjo arba pagal 25 straipsnio reikalavimus aprobuota valstybės narės kompetentingos institucijos, siūlomo įpakavimo įdėklo kopija ir bet kokio atsiskyrimo išduoti leidimą prekiauti vaistu Bendrijoje arba trečiojoje šalyje paaiškinimas bei motyvai.

Ši informacija nuolat atnaujinama;

n) norint registruoti veterinarinius vaistus, kuriuose yra naujų veikliųjų medžiagų, nenurodytų Reglamento (EEB) Nr. 2377/90 I, II arba III prieduose, – šio reglamento V priede nustatyta tvarka Komisijai pateiktų dokumentų kopijos.

13 straipsnis

1. Nukrypstant nuo 12 straipsnio 3 dalies j punkto nuostatų ir nepažeidžiant pramoninės ir komercinės nuosavybės apsaugą reglamentuojančių įstatymų:

a) pareiškėjas gali nepateikti toksikologinių, farmakologinių ir klinikinių tyrimų rezultatų, jei gali įrodyti:

i) kad vartojimo požiūriu veterinarinis vaistas yra iš esmės tapatus vaistui, kuriuo leidžiama prekiauti atitinkamoje valstybėje narėje ir kad leidimo prekiauti tuo vaistu turėtojas sutinka, jog jo veterinarinio vaisto toksikologinius, farmakologinius ir (arba) klinikinius duomenis, esančius pirminio veterinarinio vaisto byloje, galima panaudoti nagrinėjant tą prašymą;

ii) kad viena ar kelios veterinarinio vaisto sudedamosios dalys yra plačiai vartojamos medicinoje, yra pripažintas jų veiksmingumas ir priimtinas saugos lygis, ir pateikti išsamią mokslinės literatūros apžvalgą;

iii) kad veterinarinis vaistas yra iš esmės tapatus gaminiui, kuriam pagal Bendrijos nuostatas išduotas leidimas prekiauti, yra vartojamas mažiausiai 6 metus ir parduodamas valstybėje narėje, kuriai pateikiamas prašymas; šis laikotarpis pratęsiamas iki 10 metų, jei kalbama apie modernios technologijos veterinarinius vaistus, kuriems buvo išduotas leidimas prekiauti Tarybos direktyvos 87/22/EEB⁽¹⁾ 2 straipsnio 5 dalyje nustatyta tvarka. Be to, valstybė narė taip pat gali pratęsti šį laikotarpį iki 10 metų atskiru sprendimu, apimančiu visus vaistus, kuriais prekiaujama jos teritorijoje, tais atvejais, kai, jos manymu, tai būtina visuomenės sveikatos labui. Pasibaigus pirminį vaistą ginančio patento galiojimo laikui, valstybės narės gali netaikyti šešerių metų laikotarpio;

b) naujų veterinarinių vaistų atveju, kurių sudedamosios dalys yra žinomos, bet anksčiau jokie jų deriniai nebuvo naudojami terapiniais tikslais, reikia pateikti toksikologinių, farmakologinių ir klinikinių tyrimų, susijusių su tuo deriniu, rezultatus, bet nebūtina pateikti minėtų duomenų apie kiekvieną sudėtinę dalį.

2. Panašiai taikomos ir I priedo nuostatos, kai pagal I dalies a punkto ii papunkčio reikalavimus pateikiamos paskelbtų duomenų nuorodos.

⁽¹⁾ OL L 15, 1987 1 17, p. 38. Direktyva, panaikinta Direktyva 93/41/EEB (OL L 214, 1993 8 24, p. 40).

14 straipsnis

Vaisto savybių santraukoje turi būti pateikti tokie duomenys:

- 1) veterinarinio vaisto pavadinimas;
- 2) kokybinė ir kiekybinė veikliųjų ir pagalbinių medžiagų sudėtis, kurią būtina žinoti kad veterinarinis vaistas būtų tinkamai paskirtas; atskirais atvejais vartojami bendriniai tarptautiniai pavadinimai, rekomenduojami Pasaulio sveikatos organizacijos, arba, jei tokių nėra, įprasti bendriniai pavadinimai ar cheminiai aprašymai;
- 3) farmacinė forma;
- 4) farmakologinės savybės ir, jei šie duomenys yra būtini terapijoms tikslams, farmakokinetiniai duomenys;
- 5) klinikiniai duomenys:
 - 5.1 tikslinės rūšys,
 - 5.2 vartojimo indikacijos tikslinėms rūšims,
 - 5.3 kontraindikacijos,
 - 5.4 nepageidaujamas poveikis (dažnumas ir pavojingumas),
 - 5.5 ypatingos vartojimo atsargumo priemonės,
 - 5.6 įvedimas į organizmą nėštumo ir laktacijos metu,
 - 5.7 sąveika su kitais vaistais ir kitokie galimi sąveikos atvejai,
 - 5.8 dozavimas ir vartojimo būdas,
 - 5.9 jei būtina, perdozavimas (požymiai, skubios pagalbos priemonės, priešnuodžiai),
 - 5.10 specialūs išspėjimai dėl kiekvienos tikslinės rūšies,
 - 5.11 karencijos laikas,
 - 5.12 specialiosios atsargumo priemonės, kurių turi imtis veterinarinį vaistą gyvūnams duodantis asmuo;
6. farmaciniai duomenys:
 - 6.1 svarbiausi nesuderinamumo atvejai,
 - 6.2 jei reikia, tinkamumo laikas veterinarinį vaistą atskiedus ar po pirmo talpyklos atidarymo,
 - 6.3 ypatingosios laikymo atsargumo priemonės,
 - 6.4 talpyklos pobūdis ir turinys,
 - 6.5 jei reikia, specialios atsargumo priemonės sunaikinant nesunaudotą gaminį ar su juo susijusias atliekas, jei tokių yra;
- 7) leidimo prekiauti turėtojo pavardė arba įmonės pavadinimas ir adresas arba registruotosios verslo vietos adresas.

15 straipsnis

1. Valstybės narės imasi visų būtinų priemonių užtikrinti, kad kompetentingoms institucijoms pateikiami 12 straipsnio 3 dalies h, i, j punktuose ir 13 straipsnio 1 dalyje išvardyti dokumentai ir duomenys būtų parengti ekspertų, turinčių būtiną techninę ir profesinę kvalifikaciją.

Šiuos dokumentus ir duomenis ekspertai turi pasirašyti.

2. Atitinkamai pagal kvalifikaciją ekspertai turi:

a) dirbti atitinkamos srities (analizės, farmakologijos ar analogiškų eksperimentinių mokslų, klinikinių tyrimų) darbą ir objektyviai aprašyti gautus kokybinius ir kiekybinius rezultatus;

b) aprašyti nustatytus faktus pagal I priedo reikalavimus ir ypač nurodyti:

i) analitikų atveju – ar veterinarinis vaistas atitinka deklaruotą sudėtį, taip pat pateikti visus reikalingus duomenis apie kontrolės metodus, kuriuos turi taikyti gamintojas;

ii) farmakologas ar tinkamos kvalifikacijos specialistas:

— veterinarinio vaisto toksiškumą ir nustatytas farmakologines savybes,

— ar po veterinarinio vaisto įvedimo į organizmą įprastomis sąlygomis ir laikantis rekomenduojamo karencijos laiko maisto produktuose iš gydytų gyvūnų nėra likučių, kurie gali būti pavojingi vartotojo sveikatai;

iii) klinicistas – ar veterinariniu vaistu gydytiems gyvūnams nustatytas poveikis, apie kurį, kaip numatyta 12 straipsnyje ir 13 straipsnio 1 dalyje, pranešė gamintojas; ar vaistas gerai toleruojamas, kokias dozes jis siūlo, kokios gali būti kontraindikacijos ir nepageidaujamos reakcijos;

c) paaiškinti, kodėl daromos nuorodos į 13 straipsnio 1 dalies a punkto ii papunktyje minėtus paskelbtus duomenis.

3. Išsamios ekspertų ataskaitos yra dalis dokumentų, kuriuos pareiškėjas pateikia kompetentingoms institucijoms. Prie kiekvienos ataskaitos pridedamas trumpas eksperto gyvenimo aprašymas.

2 SKYRIUS

Homeopatiniais veterinariniams vaistams taikomos specialiosios nuostatos

16 straipsnis

1. Valstybės narės užtikrina, kad Bendrijoje pagaminti ir parduodami homeopatiniai veterinariniai vaistai yra registruoti arba išduotas leidimas jais prekiauti vadovaujantis 17 straipsnio 1 bei 2 dalių, 18 ir 19 straipsnių nuostatomis. Kiekviena valstybė narė deramai atsižvelgia į kitos valstybės anksčiau išduotus leidimus prekiauti ir registracijos liudijimus.

2. Valstybė narė gali netaikyti specialiosios supaprastintosios registravimo tvarkos homeopatiniais veterinariniams vaistams, nurodytiems 17 straipsnio 1 ir 2 dalyse. Šią nuostatą taikanti valstybė narė apie tai informuoja Komisiją. Ši valstybė narė savo teritorijoje ne vėliau kaip iki 1995 m. gruodžio 31 d. leidžia vartoti homeopatinis veterinarinius vaistus, registruotus kitose valstybėse narėse pagal 17 straipsnio 1 bei 2 dalis ir 18 straipsnį.

17 straipsnis

1. Specialiąja supaprastintąja tvarka galima registruoti tik tuos homeopatinis veterinarinius vaistus, kurie atitinka šiuos kriterijus:

— jie skirti tiems naminiams gyvūnams arba egzotinių rūšių gyvūnams, kurie nėra maistui auginami gyvūnai,

— jie vartojami būdais, aprašytais *Europos farmakopėjoje* arba, jei taip nėra, valstybėse narėse oficialiai naudojamose farmakopėjose,

— homeopatinio veterinarinio vaisto etiketėje arba su juo susijusioje informacijoje nėra jokio įrašo apie konkrečias terapines indikacijas,

— skiedimo laipsnis yra pakankamas, kad būtų garantuota homeopatinio veterinarinio vaisto sauga; ypač kad jame nebūtų didesnės negu viena dešimttūkstantoji pagrindinės tinktūros dalies arba didesnės negu viena šimtoji mažiausios alopacijai naudojamos dozės dalies, priklausiančios nuo tų veikliųjų medžiagų, dėl kurių buvimo alopaciniuose vaistuose yra reikalaujama pateikti veterinarijos gydytojo receptą.

Registravimo metu valstybės narės nusprendžia, kaip turi būti klasifikuojamas veterinarinio vaisto išdavimas.

2. Procedūros ir nuostatos, numatytos 3 skyriuje, išskyrus 25 straipsnį pagal analogiją taikomos ir supaprastintajai veterinarinių homeopatinėjų vaistų, atitinkančių šio straipsnio 1 dalies reikalavimus, registravimo tvarkai, išskyrus terapinio veiksmingumo įrodymus.

3. Įrodymų dėl veterinarinių homeopatinių vaistų, registruotų pagal šio straipsnio 1 dalį arba tam tikrais kitais atvejais, terapinio veiksmingumo, patvirtinto pagal 16 straipsnio 2 dalį, nereikalaujama.

18 straipsnis

Specialioji, supaprastinta paraiška registruoti vaistą gali būti taikoma daugeliui homeopatinių veterinarinių vaistų, gautų iš vieno ar kelių tų pačių homeopatinių šaltinių. Prie prašymo pridedami visų pirma homeopatinio veterinarinio vaisto farmacinę kokybę ir gamybos partijų vienodumą įrodantys dokumentai:

- homeopatinio šaltinio ar šaltinių mokslinis pavadinimas arba pavadinimai, esantys farmakopėjoje, nurodant įvairius įvedimo į organizmą būdus, farmacines formas ir skiedimo laipsnius,
- dokumentai, kuriuose pateikiami duomenys apie homeopatinio (-ių) šaltinio (-ių) gavimą bei kontrolę ir bibliografiniai duomenys, įrodantys šio (-ių) šaltinio (-ių) homeopatinę prigimtį; aprašymas priemonių, kurių buvo imtasi užtikrinti, kad veterinariniame homeopatiniam vaiste, kuriame yra biologinių medžiagų, nėra patogenų,
- kiekvienos iš farmacinių formų gamybos ir kontrolės bei skiedimo ir potencijavimo aprašymas,
- leidimas gaminti atitinkamus vaistus,
- tų pačių vaistų registracijos liudijimų ir leidimų prekiauti, išduotų kitose valstybėse narėse, kopijos,
- vaistų, kuriuos norima registruoti, pirminės ir antrinės pakuočių vienas ar daugiau pavyzdžių arba natūralaus dydžio modelių,
- duomenys apie homeopatinio veterinarinio vaisto stabilumą.

19 straipsnis

1. Veterinariniai homeopatiniai vaistai, neatitinkantys 17 straipsnio 1 dalies reikalavimų, registruojami pagal 12–15 straipsnių ir 3 skyriaus nuostatas.

2. Valstybė narė gali nustatyti naujas arba laikytis savo teritorijoje konkrečių taisyklių, kurios taikomos atliekant 17 straipsnio 1 dalyje nenurodytų veterinarinių homeopatinių vaistų, skirtų naminiams gyvūnams ir egzotinių gyvūnų rūšims, kurie nėra auginami maistui, farmakologinius, toksikologinius ir klinikinius tyrimus, laikantis toje valstybėje narėje taikomų homeopatijos principų ir savybių.

Šiuo atveju valstybė narė praneša Komisijai apie joje galiojančias taisykles.

20 straipsnis

Šio skyriaus nuostatos netaikomos imunologiniams homeopatiniams veterinariniams vaistams.

VI ir VII dalių nuostatos taikomos homeopatiniams veterinariniams vaistams.

3 SKYRIUS

Leidimo prekiauti išdavimo tvarka

21 straipsnis

1. Valstybės narės imasi visų reikiamų priemonių užtikrinti, kad sprendimas dėl leidimo pateikti veterinarinį vaistą į rinką išdavimo būtų priimamas ne vėliau kaip per 210 dienų nuo deramai parengtos paraiškos pateikimo dienos.

2. Kai valstybė narė nustato, kad paraiška išduoti leidimą prekiauti tuo pačiu veterinariniu vaistu tuo metu yra aktyviai nagrinėjama kitoje valstybėje narėje, suinteresuotoji valstybė narė gali nuspręsti sustabdyti išsamų paraiškos nagrinėjimą ir laukti, kol kita valstybė narė pateiks pagal 25 straipsnio 4 dalies reikalavimus parengtą įvertinimo ataskaitą.

Apie savo sprendimą sustabdyti išsamų atitinkamos paraiškos nagrinėjimą suinteresuotoji valstybė narė informuoja kitą valstybę narę ir pareiškėją; išnagrinėjusi paraišką ir priėmusi sprendimą, o kita valstybė narė suinteresuotajai valstybei narei nedelsdama pateikia savo įvertinimo ataskaitos kopiją.

22 straipsnis

Kai 12 straipsnio 3 dalies m punkte nustatyta tvarka valstybė narė informuojama, kad kita valstybė narė jau išdavė leidimą prekiauti veterinariniu vaistu, dėl kurio yra paduota paraiška leidimui prekiauti atitinkamoje valstybėje narėje gauti, ji prašo vaistui leidimą išdavusios valstybės narės institucijų atsiųsti įvertinimo ataskaitą, minimą 25 straipsnio 4 dalyje.

Suinteresuotoji valstybė narė, gavusi įvertinimo ataskaitą, per 90 dienų turi pripažinti kitos valstybės narės sprendimą ir jos patvirtintą vaisto savybių santrauką arba, jei, suinteresuotosios valstybės narės nuomone, yra pagrindo manyti, kad veterinarinis vaistas gali kelti pavojų žmonių, gyvūnų sveikatai ar aplinkai, taiko 33–38 straipsniuose numatytas procedūras.

23 straipsnis

Kad išnagrinėtų pateiktą paraišką pagal 12 straipsnio ir 13 straipsnio 1 dalies reikalavimus, valstybių narių kompetentingos institucijos:

- 1) patikrina, ar su paraiška pateikti dokumentai atitinka 12 straipsnio ir 13 straipsnio 1 dalies reikalavimus, ir iš ekspertų ataskaitų, pateiktų pagal 15 straipsnio 2 ir 3 dalis, nustato, ar atitinkama reikalavimams išduoti leidimui prekiauti veterinariniu vaistu;
- 2) gali atiduoti veterinarinį vaistą, jo pradines vaistines medžiagas ir, jei būtina, tarpinius produktus ar kitas jo sudedamąsias dalis kontroliniam tyrimui į valstybinę ar kitą šiam tikslui skirtą laboratoriją ir įsitikinti, kad gamintojo taikomi kontrolės metodai, aprašyti prašymo dokumentuose pagal 12 straipsnio 3 dalies i punkto reikalavimus, yra tinkami;
- 3) prireikus, gali reikalauti iš pareiškėjo pateikti papildomą informaciją, susijusią su duomenimis, nurodytais 12 straipsnyje ir 13 straipsnio 1 dalyje. Kai kompetentingos institucijos imasi tokių veiksmų, tuomet 21 straipsnyje numatytas laikotarpis yra netaikomas, kol bus pateikti reikiami tolimesni duomenys. Panašiu būdu, numatytas laikotarpis nebus taikomas bet kokią laiką, kuris gali būti duodamas pareiškėjui, kad jis pateiktų paaiškinimus žodžiu ar raštu;
- 4) gali reikalauti iš pareiškėjo, kad jis pateiktų reikalingas medžiagas tokiais kiekiais, kurie reikalingi analitiniams aptikimo metodui, kurį pasiūlė pareiškėjas pagal 12 straipsnio 3 dalies h punkto reikalavimus, patikrinti ir įprastiems patikrinimams, kurie parodytų atitinkamo veterinarinio vaisto likučių buvimą.

24 straipsnis

Valstybės narės imasi visų reikiamų priemonių užtikrinti, kad:

- a) kompetentingos institucijos išsiaiškintų, ar trečiųjų šalių veterinarinių vaistų gamintojai ir importuotojai yra pajėgus juos gaminti pagal 12 straipsnio 3 dalies d punkto reikalavimus ir (arba) atlikti kontrolinius tyrimus bei taikyti metodus, aprašytus paraiškos dokumentuose pagal 12 straipsnio 3 dalies i punkto reikalavimus;
- b) susiklosčius tinkamoms aplinkybėms, kompetentingos institucijos gali leisti veterinarinių vaistų gamintojams ir importuotojams iš trečiųjų šalių nustatyti tam tikrus gamybos etapus ir (arba) atlikti kai kuriuos straipsnio a dalyje minimus bandymus; tokiais atvejais kompetentingos institucijos tikrina ir atitinkamas įstaigas.

25 straipsnis

1. Išdavus leidimą prekiauti vaistu, suinteresuotosios valstybės narės kompetentingos institucijos praneša leidimo turėtojui apie jos aprobuotą vaisto savybių santrauką.

2. Kompetentingos institucijos imasi reikiamų priemonių, kad veterinarinio vaisto savybių santraukos informacija atitiktų patvirtintos santraukos informaciją, pateiktą registravimo metu ir vėliau.

3. Kompetentingos institucijos Agentūrai turi pateikti veterinarinio vaisto leidimo prekiauti kopiją ir vaistų savybių santrauką.

4. Kompetentingos institucijos parengia įvertinimo ataskaitą ir komentarus apie dokumentus dėl atitinkamo veterinarinio vaisto analitinių, farmacinių bei toksikologinių bandymų ir klinikinių tyrimų rezultatus. Įvertinimo ataskaita yra atnaujinama kai tik gaunama naujų duomenų, kurie yra svarbūs vertinant atitinkamo veterinarinio vaisto kokybę, saugą ir veiksmingumą

26 straipsnis

1. Išduodant leidimą prekiauti iš leidimo turėtojo gali būti pareikalauta ant pirminės pakuotės ir (arba) antrinės pakuotės bei įpakavimo įdėkle, jei jis reikalingas, pateikti kitų esminių nuorodų dėl veterinarinio vaisto saugos ar sveikatos apsaugos, įskaitant specialiąsias atsargumo priemones vartojant ir kitus įspėjimus, išaiškėjusius po klinikinių ir farmakologinių tyrimų, nustatytų 12 straipsnio 3 dalies j punkte ir 13 straipsnio 1 dalyje, arba patirties, sukauptos pradėjus vartoti pradėtą pardavinėti veterinarinį vaistą.

2. Išduodant leidimą taip pat gali būti reikalaujama įmaišyti į veterinarinį vaistą izotopinį žymeklį.

3. Išimtiniais atvejais ir pasitarus su pareiškėju, leidimas prekiauti gali būti išduodamas tik prisiėmus tam tikrus konkrečius išipareigojimus ir sąlyga, kad jis kasmet bus apsvarstomas iš naujo, įskaitant:

- tolesnių tyrimų atlikimą po leidimo prekiauti išdavimo,
- pranešimą apie veterinarinio vaisto sukeltą nepageidaujamą reakciją.

Šie išskirtiniai sprendimai gali būti priimami tik dėl objektyvių ir pagrįstų priežasčių.

27 straipsnis

1. Gavęs leidimą prekiauti, jo turėtojas dėl gamybos ir kontrolės metodų, nurodytų 12 straipsnio 3 dalies d ir i punktuose, turi atsižvelgti į technikos ir mokslo pažangą ir daryti visus būtinus pakeitimus, kad veterinarinis vaistas būtų gaminamas ir kontroliuojamas pasitelkus visuotinai priimtus mokslinius metodus.

Šiuos pakeitimus turi pavirtinti suinteresuotųjų valstybių narių kompetentingos institucijos.

2. Kompetentingoms institucijoms pareikalavus, leidimo prekiauti turėtojas taip pat iš naujo apsveria 12 straipsnio 3 dalies h punkte nurodytus analitinių tyrimų metodus ir pasiūlo reikiamus pakeitimus, kad būtų atsižvelgta į technikos ir mokslo pažangą.

3. Leidimo prekiauti turėtojas turi nedelsdamas pateikti kompetentingoms institucijoms bet kokią naują informaciją, kuri galėtų paskatinti iš dalies pakeisti 12 straipsnyje ir 13 straipsnio 1 dalyje minėtus aprašą ir dokumentus arba patvirtintą vaisto savybių santrauką. Jis privalo nedelsdamas informuoti kompetentingas institucijas apie bet kokius draudimus ar apribojimus, kuriuos nustato šalių, kuriose veterinarinis vaistas yra parduodamas, kompetentingos institucijos, ir apie bet kokį sunkų ir netikėtą nepageidaujamą poveikį tiksliniams gyvūnams arba žmonėms.

4. Reikalaujama, kad leidimo prekiauti turėtojas registruotų bet kokį pastebėtą nepageidaujamą poveikį žmonėms ar gyvūnams. Šie duomenys turi būti saugomi ne mažiau kaip penkerius metus, kad pareikalavusios juos galėtų gauti kompetentingos institucijos.

5. Leidimo prekiauti turėtojas nedelsdamas informuoja kompetentingas institucijas, turėdamas omenyje leidimo prekiauti išdavimą, apie bet kokius pakeitimus, kuriuos jis siūlo padaryti 12 straipsnyje ir 13 straipsnio 1 dalyje minėtuose aprašuose ir dokumentuose.

28 straipsnis

Leidimas prekiauti galioja penkerius metus ir leidimo turėtojo prašymu ne mažiau kaip trys mėnesiai iki leidimo galiojimo pabaigos ir išnagrinėjus dokumentus, atnaujinančius anksčiau pateiktą informaciją, gali būti atnaujinamas kas penkeri metai.

29 straipsnis

Leidimo prekiauti išdavimas nesumažina gamintojo ir, kai tai taikoma, leidimo turėtojo bendrosios teisinės atsakomybės.

30 straipsnis

Leidimas prekiauti neišduodamas, kai, patikrinus duomenis ir dokumentus pagal 12 straipsnio ir 13 straipsnio 1 dalies reikalavimus, nustatoma:

- kad veterinarinis vaistas yra kenksmingas naudojant jį sąlygomis, kurios buvo nurodytos prašant išduoti leidimą prekiauti; arba
- kad vaistas nedaro terapinio poveikio nurodytajai gyvūnų rūšiai arba pareiškėjas nepateikė pakankamai informacijos apie tokį poveikį;

- kad nėra nurodyta vaisto kokybinė ir kiekybinė sudėtis;
- kad pareiškėjo siūlomas karencijos laikas yra nepakankamas, kad maisto produktuose iš gydyto gyvūno nebūtų likučių, kurie gali kelti pavojų vartotojų sveikatai, arba jis yra nepakankamai pagrįstas;
- kad veterinariniu vaistu siūloma prekiauti tokiu tikslu, kuris pagal kitas Bendrijos nuostatas yra draudžiamas.

Tačiau, kol nepatvirtintos Bendrijos taisyklės, kompetentingos institucijos gali atsisakyti išduoti leidimą prekiauti veterinariniu vaistu, jei tai reikalinga visuomenės, vartotojų ar gyvūnų sveikatai apsaugoti.

Leidimas prekiauti taip pat neišduodamas, jei kompetentingoms institucijoms pateikti paraiškios dokumentai neatitinka 12 straipsnio, 13 straipsnio 1 dalies ir 15 straipsnio reikalavimų.

4 SKYRIUS

Leidimo prekiauti abipusis pripažinimas

31 straipsnis

1. Kad valstybės narės, remdamosi moksliniais kokybės, saugos ir efektyvumo kriterijais, galėtų lengviau priimti sprendimus dėl leidimų prekiauti veterinariniais vaistais ir kad taip būtų užtikrintas laisvas veterinarinių vaistų judėjimas Bendrijoje, pagal šios direktyvos nuostatas įsteigiamas Veterinarinių vaistų komitetas (toliau – Komitetas). Komitetas yra Agentūros dalis.

2. Greta kitų Bendrijos teisėje jam numatytų įpareigojimų, Komitetas nagrinėja visus jam pagal šios direktyvos nuostatas pateikiamus klausimus, susijusius su leidimo prekiauti veterinariniais vaistais išdavimu, keitimu, jų galiojimo sustabdymu arba panaikinimu. Komitetas taip pat nagrinėja visus su veterinarinių vaistų bandymais susijusius klausimus.

3. Komitetas nustato savo darbo tvarkos taisykles.

32 straipsnis

1. Prieš pateikdamas paraišką dėl leidimo prekiauti veterinariniu vaistu savitarpio pripažinimo, leidimo turėtojas informuoja valstybę narę, išdavusią leidimą, kuriuo ir pagrįsta paraiška (toliau – referencinė valstybė narė), kad jis rengiasi pateikti paraišką šios direktyvos nustatyta tvarka ir nurodo pirminių dokumentų papildymus; ta valstybė narė gali pareikalauti, kad pareiškėjas pateiktų tuos dokumentus su visais aprašais ir dokumentais, kurie leistų jai įsitikinti, kad veterinarinio vaisto dokumentai yra tapatūs.

Leidimo prekiauti turėtojas prašo pradinį leidimą prekiauti išdavusios referencinės valstybės narės parengti atitinkamo

veterinarinio vaisto įvertinimo ataskaitą arba, jei to reikia, ją atnaujinti. Valstybė narė turi parengti tokią ataskaitą per 90 dienų nuo paraiškos gavimo.

Kai paraiška pateikiama pagal 2 pastraipos reikalavimus, pradinį leidimą prekiauti išdavusi referencinė valstybė narė suinteresuotajai valstybei narei arba kitoms susijusioms valstybėms narėms turi pateikti įvertinimo ataskaitą.

2. Norėdamas, kad šiame skyriuje nustatyta tvarka valstybėje narėje išduotas leidimas prekiauti būtų pripažįstamas vienoje ar keliose valstybėse narėse, leidimo turėtojas tos valstybės arba tų valstybių kompetentingai institucijai pateikia paraišką ar paraišką kartu su aprašais ir dokumentais, nurodytais 12 straipsnyje, 13 straipsnio 1 dalyje, 14 ir 25 straipsniuose. Jis patvirtina, kad veterinarinio vaisto dokumentai yra tapatūs tiems, kurie buvo pateikti referencinei valstybei narei, arba nurodo jos papildymus ar pakeitimus. Pastaruoju atveju jis turi patvirtinti, kad pagal 14 straipsnio reikalavimus jo siūloma vaisto savybių santrauka yra tapati referencinės valstybės narės pagal 25 straipsnio reikalavimus patvirtintai santraukai. Be to, jis turi patvirtinti, kad visi pateikti veterinarinio vaisto, kuris registruojamas pagal šią procedūrą, dokumentai yra tapatūs.

3. Leidimo prekiauti turėtojas perduoda paraišką Agentūrai, informuoja ją apie suinteresuotąsias valstybes nares ir paraiškos pateikimo datas bei nusiunčia referencinės valstybės išduoto leidimo prekiauti kopiją. Jis taip pat pateikia Agentūrai visų leidimų prekiauti atitinkamu veterinariniu vaistu, kuriuos galėjo išduoti kitos valstybės narės, kopijas ir nurodo, ar paraiška prekiauti tuo metu yra nagrinėjama kurioje nors valstybėje narėje.

4. Išskyrus 33 straipsnio 1 dalyje nurodytus išimties atvejus, bet kuri valstybė narė, gavusi paraišką ir įvertinimo ataskaitą, per 90 dienų pripažįsta leidimą prekiauti veterinariniu vaistu, išduotą referencinėje valstybėje narėje. Ji apie tai informuoja referencinę valstybę narę, kitas su leidimu prekiauti susijusias valstybes nares, Agentūrą ir leidimo pateikti veterinarinį vaistą į rinką turėtoją.

33 straipsnis

1. Jei, valstybės narės manymu, leidimas prekiauti veterinariniu vaistu gali kelti pavojų žmonėms, gyvūnams ar aplinkai, ji apie tai nedelsdama informuoja pareiškėją, referencinę valstybę narę, kitas su leidimu susijusias valstybes nares ir Agentūrą. Valstybė narė smulkiai išdėsto savo priežastis ir nurodo, kokių veiksmų gali prireikti trūkumams paraiškoje ištaisyti.

2. Visos suinteresuotosios valstybės narės turi imtis visų įmanomų priemonių, kad susitartų dėl tų veiksmų, kurių turi būti imtasi dėl paraiškos išduoti leidimą prekiauti. Jos suteikia

pareiškėjui galimybę žodžiu ar raštu išsakyti savo nuomonę. Tačiau jei valstybės narės nesutaria dėl bendro sprendimo per 32 straipsnio 4 dalyje nustatytą laikotarpį, jos nedelsdamos perduoda klausimą svarstyti Agentūrai, kuri savo ruožtu perduoda jį Komitetui, kad būtų taikoma 36 straipsnyje nustatyta procedūra.

3. Per 32 straipsnio 4 dalyje nustatytą laikotarpį suinteresuotosios valstybės narės Komitetui pateikia išsamų aprašą klausimų, dėl kurių nebuvo susitarta, ir nurodo nesutarimo priežastis. Pareiškėjui pateikiama šios informacijos kopija.

4. Kai pareiškėjas informuojamas, kad byla perduota Komitetui, jis nedelsdamas pateikia aprašus ir dokumentus, nurodytus 32 straipsnio 2 dalyje.

34 straipsnis

Kai pagal 12 straipsnio, 13 straipsnio 1 dalies ir 14 straipsnio reikalavimus pateiktos kelios paraiškos registruoti tą patį veterinarinį vaistą, o valstybės narės priėmė skirtingus veterinarinio vaisto registravimo, jo atšaukimo ar sustabdymo sprendimus, valstybė narė, Komisija arba leidimo prekiauti turėtojas perduoda klausimą Komitetui su prašymu taikyti 36 straipsnyje numatytą procedūrą.

Suinteresuotoji valstybė narė, leidimo prekiauti turėtojas arba Komisija turi aiškiai suformuluoti klausimą, perduodamą svarstyti Komitetui, ir prirėikus apie tai informuoti minėtą leidimo prekiauti turėtoją.

Valstybės narės ir leidimo prekiauti turėtojas Komitetui turi pateikti visą turimą informaciją, susijusią su nagrinėjamu klausimu.

35 straipsnis

Ypatingais su Bendrijos interesais susijusiais atvejais, valstybės narės, Komisija, pareiškėjas ar leidimo prekiauti turėtojas gali perduoti klausimą Komitetui ir prašyti taikyti 36 straipsnyje numatytą procedūrą anksčiau, nei bus priimtas sprendimas dėl leidimo prekiauti veterinariniu vaistu, leidimo sustabdymo, atšaukimo ar prirėikus kitų leidimo išdavimo sąlygų keitimo, ypač jei tai susiję su informacija, gauta pagal VII dalies reikalavimus.

Suinteresuotoji valstybė narė arba Komisija aiškiai suformuluoja klausimą, dėl kurio Komitetas turi pateikti išvadą, ir apie tai informuoti leidimo prekiauti turėtoją.

Valstybės narės ir leidimo prekiauti turėtojas Komitetui pateikia visą turimą informaciją nagrinėjamu klausimu.

36 straipsnis

1. Kai daroma nuoroda į šiame straipsnyje aprašytą procedūrą, Komitetas per 90 dienų nuo klausimo perdavimo jam dienos išnagrinėja klausimą ir pateikia savo motyvuotą išvadą.

Tais atvejais, kai klausimai Komitetui perduodami pagal 34 ir 35 straipsnius minėtasis laikotarpis gali būti pailgintas dar 90 dienų.

Skubiais atvejais, Komiteto pirmininko siūlymu, Komitetas gali sutikti priimti sprendimą per trumpesnį laiką.

2. Problemai spręsti Komitetas gali paskirti vieną iš savo narių pranešėju. Komitetas taip pat gali paskirti nepriklausomus ekspertus patarti konkrečiais klausimais. Paskirdamas ekspertus, Komitetas jiems turi nustatyti šių užduočių įvykdymo terminus.

3. 33 ir 34 straipsniuose nustatytais atvejais, prieš pateikdamas savo išvadą, Komitetas turi suteikti galimybę leidimo prekiauti turėtojui pateikti paaiškinimus raštu ar žodžiu.

35 punkte minimu atveju galima paprašyti kad leidimo prekiauti turėtojas pateiktų paaiškinimus raštu ar žodžiu.

Jei mano esant reikalinga, Komitetas gali kviešti bet kokį asmenį pateikti informaciją nagrinėjamu klausimu.

Komitetas gali sustabdyti termino, numatyto šio straipsnio 1 dalyje, skaičiavimą, kad leidimo prekiauti turėtojas galėtų parengti savo paaiškinimus.

4. Agentūra nedelsdama informuoja leidimo prekiauti turėtoją, jei, Komiteto nuomone:

- paraiška neatitinka leidimo išdavimo nuostatų,
- pareiškėjo siūlomą vaisto savybių santrauką reikėtų iš dalies pakeisti pagal 14 straipsnį,
- leidimą prekiauti veterinariniu vaistui galima išduoti pagal tam tikras sąlygas, atsižvelgiant į nuostatas, kurios yra būtinos siekiant tinkamai ir efektyviai vartoti veterinarinį vaistą, įskaitant farmakologinį budrumą,
- leidimas prekiauti turi būti sustabdytas, pakeistas ar atšauktas.

Gavęs Komiteto išvadą, leidimo prekiauti turėtojas per 15 dienų gali raštu kreiptis į Agentūrą ir pranešti apie savo ketinimą pateikti apeliaciją. Šiuo atveju per 60 dienų nuo išvados gavimo leidimo prekiauti turėtojas Agentūrai turi pateikti išsamų savo apeliacijos pagrindimą. Per 60 dienų nuo apeliacijos pagrindimo gavimo Komitetas apsveria, ar savo išvadą reikėtų pakeisti, ir dėl šios

apeliacijos padarytas išvada prideda prie įvertinimo ataskaitos, nurodytos šio straipsnio 5 dalyje.

5. Agentūra galutinę Komiteto išvadą per 30 dienų nuo jos priėmimo turi pateikti valstybėms narėms, Komisijai ir leidimo prekiauti turėtojui kartu su pranešimu, kuriame aprašomas Komiteto teikiamas to veterinarinio vaisto įvertinimas ir nurodomas jo išvadų pagrindimas.

Jei prieinama palanki išvada dėl leidimo pateikti veterinarinį vaistą į rinką išdavimo ar jo galiojimo pratęsimo, prie išvados pridėjami šie dokumentai:

- a) veterinarinio vaisto savybių santraukos projektas pagal 14 straipsnio reikalavimus, kuriame, jei reikia, nurodomi veterinarinių sąlygų valstybėse narėse skirtumai;
- b) sąlygos, taikomos išduodant leidimą prekiauti, kaip numatyta šio straipsnio 4 dalyje.

37 straipsnis

Gavusi išvadą, Komisija per 30 dienų turi parengti sprendimo dėl paraiškos projektą, atsižvelgdama į Bendrijos teisę.

Jei sprendimo projekte yra numatoma išduoti leidimą prekiauti, pridėjami dokumentai, nurodyti 36 straipsnio 5 dalies 2 pastraipos a ir b punktuose.

Išimtinu atveju, jei sprendimo projektas nesutampa su Agentūros išvada, Komisija taip pat prideda išsamų skirtumų priežastį paaiškinimą.

Sprendimo projektas turi būti perduotas valstybėms narėms ir pareiškėjui.

38 straipsnis

1. Galutinis sprendimas dėl paraiškos priimamas pagal 89 straipsnio 2 dalies reikalavimus.

2. Nuolatinio komiteto darbo tvarkos taisyklės, minimos 89 straipsnio 1 dalyje, yra keičiamos atsižvelgiant į šiame skyriuje numatytas jo pareigas.

Šie pakeitimai yra tokio pobūdžio:

- išskyrus atvejus, numatytus 37 straipsnio 3 pastraipoje, turi būti gaunama raštiška Nuolatinio komiteto išvada,

- kiekvienai valstybei narėi yra suteikiamos bent 28 dienos, kad pateikti Komisijai raštiškas pastabas dėl sprendimo projekto,
- kiekviena valstybė narė gali raštu pareikalauti, kad sprendimo projektą apsvaistytų Nuolatinis komitetas, pateikdama išsamų pagrindimą.

Jei, Komisijos nuomone, valstybės narės raštu pateiktose pastabose yra keliami svarbūs nauji mokslinio ar techninio pobūdžio klausimai, kurie nebuvo aptarti Agentūros išvadoje, pirmininkas sustabdo procedūrą ir grąžina paraišką Agentūrai toliau nagrinėti.

Šiai straipsnio daliai įgyvendinti reikalingas nuostatas Komisija priima 89 straipsnio 2 dalyje nustatyta tvarka.

3. Šio straipsnio 1 dalyje minimas sprendimas pateikiamas su šiuo klausimu susijusioms valstybėms narėms ir leidimo prekiauti turėtojui. Valstybės narės per 30 dienų nuo pranešimo gavimo, priklausomai nuo sprendimo, turi išduoti ar panaikinti leidimą prekiauti arba pakeisti jo sąlygas. Apie tai jos informuoja Komisiją ir Agentūrą.

39 straipsnis

1. Bet kokia leidimo prekiauti turėtojo paraiška pakeisti leidimą prekiauti, išduotą pagal šio skyriaus reikalavimus, pateikiama visoms toms valstybėms narėms, kurios anksčiau leido prekiauti atitinkamu veterinariniu vaistu.

Komisija, pasitarusi su Agentūra, priima atitinkamą sprendimą dėl leidimo prekiauti išdavimo sąlygų variantų tyrimo.

Šios priemonės apima pranešimo sistemą ir administravimo procedūras, susijusias su nereikšmingais pakeitimais, bei tiksliai apibrėžia „nedidelio pakeitimo“ sąvoką.

Šias priemones Komisija priima įgyvendinimo reglamentu pagal 89 straipsnio 2 dalies reikalavimus.

1. Arbitražo, dėl kurio valstybė narė kreipiasi į Komisiją dėl prašymo pakeisti registravimo duomenis, atveju leidimo prekiauti duomenų pakeitimams analogiškai taikomos 36, 37 ir 38 straipsnių nuostatos.

40 straipsnis

1. Kai valstybė narė mano, kad leidimo prekiauti, kuris buvo išduotas pagal šio skyriaus nuostatas, sąlygų keitimas, jo sustabdymas arba panaikinimas yra būtinas saugant žmonių ar gyvūnų

sveikatą arba aplinką, ta valstybė narė nedelsdama perduoda klausimą Agentūrai, kad būtų pradėtos procedūros, numatytos 36, 37 ir 38 straipsniuose.

2. Nepažeisdama 35 straipsnio nuostatų, išimtiniais atvejais, kai būtina imtis skubių priemonių apsaugoti žmonių ir gyvūnų sveikatą ar aplinką ir kol bus priimtas galutinis sprendimas, valstybė narė gali savo teritorijoje sustabdyti veterinarinio vaisto pateikimą į rinką ir jo vartojimą. Ne vėliau kaip kitą darbo dieną ji turi informuoti Komisiją ir kitas valstybes nares apie tokios priemonės priežastis.

41 straipsnis

39 ir 40 straipsniai analogiškai taikomi veterinariniams vaistams, kuriais prekiauti valstybės narės išdavė leidimus, vadovaudamosi Komiteto išvada, priimta iki 1995 m. sausio 1 d. pagal Direktyvos 87/22/EEB 4 straipsnio reikalavimus.

42 straipsnis

1. Agentūra skelbia kasmetinę ataskaitą apie procedūrų, numatytų šiame skyriuje, taikymą ir ją pateikia Europos Parlamentui bei Tarybai.

2. Iki 2001 m. sausio 1 d. Komisija skelbia išsamią šiame skyriuje numatytų procedūrų taikymo apžvalgą ir siūlo pakeitimus, kurie būtini tobulinant šias procedūras.

Sutartyje numatytomis sąlygomis Taryba priima sprendimą dėl Komisijos pasiūlymo per vienerius metus nuo jo pateikimo.

43 straipsnis

31–38 straipsnių nuostatos netaikomos veterinariniams homeopatiniams vaistams, nurodytiems 19 straipsnio 2 dalyje.

IV DALIS

GAMYBA IR IMPORTAS

44 straipsnis

1. Valstybės narės imasi visų reikiamų priemonių užtikrinti, kad veterinariniai vaistai jų teritorijoje būtų gaminami tik turint atitinkamą leidimą. Taip pat šio leidimo gaminti turi būti reikalaujama, kai ketinama gaminti eksportui skirtus veterinarinius vaistus.

2. Leidimas, numatytas šio straipsnio 1 dalyje, būtinas visai ar daliai gamybai ir įvairiems perfasavimo, pakavimo ar pateikimo procesams.

Tačiau toks leidimas nereikalingas, jei veterinarinius vaistus gamina, perfasuoja, jų pakuotę ar išvaizdą mažmeninio tiekimo tikslu vaistinėje pakeičia farmacininkai, veterinarijos gydytojas arba asmenys, valstybių narių teisėtai įgalioti verstis tokia veikla.

3. Importuojant vaistus į valstybę narę iš trečiųjų šalių taip pat reikalingas šio straipsnio 1 dalyje nurodytas leidimas; šiam importui, kaip ir gamybai, taikoma ši dalis bei 83 straipsnis.

Valstybės narės imasi visų reikiamų priemonių užtikrinti, kad prie veterinarinių vaistų, įvežamų į jų teritoriją iš trečiųjų šalių ir vežamų į kitą valstybę narę, būtų pridėdama šio straipsnio 1 dalyje minimo leidimo kopija.

45 straipsnis

Norėdamas gauti leidimą gaminti, pareiškėjas turi vykdyti šiuos būtinuosius reikalavimus:

- nurodyti numatomus gaminti ar importuoti veterinarinius vaistus, jų farmacines formas, taip pat gamybos ir (arba) kontrolės vietą;
- turėti tinkamas ir pakankamai erdvas veterinarinių vaistų gamybos ar importo patalpas, techninę įrangą ir galimybę atlikti kontrolę, kurie atitiktų suinteresuotosios valstybės narės vaistų gamybos, kontrolės ir laikymo teisinius reikalavimus, nustatytus pagal 24 straipsnio nuostatas;
- turėti ne mažiau kaip vieną kvalifikuotą specialistą, kaip nurodyta 52 straipsnyje.

Prašydamas leidimo, pareiškėjas kartu su paraiška turi pateikti pirmiau nurodytų reikalavimų atitikimą patvirtinančius duomenis.

46 straipsnis

1. Valstybės narės kompetentinga institucija leidimą išduoda tik jos atstovams patikrinus, ar duomenys, pateikti pagal 45 straipsnio reikalavimus, yra tikslūs.

2. Siekiant užtikrinti, kad būtų laikomasi 45 straipsnio reikalavimų, leidimas gali būti išduodamas iškelus tam tikras sąlygas, kurias įvykdyti reikia prieš gaunant leidimą ar jį gavus.

3. Leidimas galioja tik toms patalpoms, veterinariniams vaistams ir jų farmacinėms formoms, kurios nurodytos prašyme leidimui gauti.

47 straipsnis

Valstybės narės imasi visų reikiamų priemonių užtikrinti, kad leidimas gaminti veterinarinius vaistus būtų išduodamas per ne ilgiau negu 90 dienų nuo tos dienos, kai kompetentinga institucija gavo prašymą.

48 straipsnis

Gamybos leidimo turėtojui prašant, kad būtų padaryti pakeitimai 45 straipsnio pirmos pastraipos a ir b punktuose minimuose duomenyse, terminas, per kurį turi būti patenkintas prašymas, neviršija 30 dienų. Išimties atvejais šis laikotarpis gali būti pratęstas iki 90 dienų.

49 straipsnis

Valstybių narių kompetentingos institucijos gali pareikalauti, kad pareiškėjas suteiktų papildomos informacijos apie 45 straipsnyje nurodytus duomenis ir 52 straipsnyje minimą kvalifikuotą specialistą; o jei suinteresuotoji kompetentinga institucija pasinaudoja šia teise, 47 ir 48 straipsniuose minimas leidimo išdavimo terminas atidedamas iki tol, kol pateikiama reikalaujama papildoma informacija.

50 straipsnis

Leidimo gaminti turėtojas privalo:

- turėti darbuotojų, atitinkančių suinteresuotojoje valstybėje narėje galiojančius teisinius reikalavimus, keliamus veterinarinių vaistų gamybai ir kontrolei;
- disponuoti leidžiamais prekiauti veterinariniais vaistais tik pagal suinteresuotųjų valstybių narių įstatymus;
- iš anksto informuoti kompetentingą instituciją apie numatomus duomenų, pateikiamų pagal 45 straipsnį, pakeitimus; kompetentinga institucija turi būti nedelsiant informuota, jei nelaukiamai keičiamas 52 straipsnyje nurodytas kvalifikuotas specialistas;
- bet kuriuo laiku leisti suinteresuotosios valstybės narės kompetentingos institucijos atstovams lankytis jo patalpose;
- sudaryti sąlygas 52 straipsnyje minimam specialistui atlikti savo pareigas, ypač suteikiant galimybę dirbti su visomis būtinomis priemonėmis;
- laikytis geros veterinarinių vaistų gamybos praktikos principų ir taisyklių, nustatytų Bendrijos įstatymuose;
- pildyti išsamų tiekiamų veterinarinių vaistų, įskaitant jų pavyzdžius, registrą pagal paskirties šalies įstatymus. Kiekvienu veterinarinių vaistų sandorio atveju, nežiūrint, ar už tai buvo mokėta ar ne, turi būti registruojami bent šie duomenys:

— data,

— veterinarinio vaisto pavadinimas,

- tiekiamas kiekis,
- gavėjo pavadinimas ir adresas,
- partijos numeris.

Užtikrintina, kad ne mažiau kaip trejus metus šiuos duomenis galėtų tikrinti kompetentingos institucijos.

51 straipsnis

50 straipsnio f punkte minimi geros gamybos praktikos principai ir taisyklės patvirtinami valstybėms narėms skirta direktyva 89 straipsnio 2 dalyje nustatyta tvarka.

Komisija paskelbia išsamias gaires ir atitinkamai jas pataiso, atsižvelgdama į mokslo bei technikos pažangą.

52 straipsnis

1. Valstybės narės imasi visų reikiamų priemonių siekdamos užtikrinti, kad leidimo gaminti veterinarinius vaistus turėtojas nuolat ir nenutrūkstamai turėtų bent vieną specialistą, kuris atitinka 53 straipsnyje nustatytus reikalavimus, ir kuris yra atsakingas ypač už 55 straipsnyje nurodytų pareigų vykdymą.

2. Jei leidimo turėtojas pats atitinka 53 straipsnio reikalavimus, jis gali prisiimti šio straipsnio 1 dalyje nurodytą atsakomybę.

53 straipsnis

1. Valstybės narės turi užtikrinti, kad kvalifikuotas specialistas, nurodytas 52 straipsnyje, atitinka minimalius kvalifikacinius reikalavimus, nurodytus šio straipsnio 2 ir 3 dalyse.

2. Kvalifikuotas specialistas privalo turėti suinteresuotosios valstybės narės diplomą, pažymėjimą ar kitą universiteto lygio ar jam lygiavertį kurso baigimo dokumentą, liudijantį, kad buvo išklaustyti ne mažiau kaip ketverių metų trukmės teoriniai ir praktiniai šių mokslo disciplinų kursai: farmakologijos, medicinos, veterinarijos, chemijos, farmacinės chemijos bei technologijos ir biologijos.

Studijų universitete trukmė gali būti treji su puse metų, jei po šių studijų dar mažiausiai vienerius metus trunka teorinės ir praktinės pratybos, o po to - ne mažiau kaip šešis mėnesius - atliekama praktika viešai veikiančioje vaistinėje, ir visa tai patvirtinama universitetinio lygio egzaminais.

Jei valstybės narės teritorijoje yra du universitetiniai ar jiems lygiavertiai kursai ir jei vienas iš jų trunka ilgiau negu ketverius metus, o kitas - ilgiau negu trejus metus, manoma, kad diplomas, pažymėjimas ar kitas trejų metų kurso baigimo dokumentas, gautas baigus universitetą ar jam lygiavertę mokslo įstaigą, atitinka

pirmoje pastraipoje numatytą trukmės sąlygą, jei toje šalyje abiejų kursų baigimo diplomai, pažymėjimai ar kiti kvalifikaciją suteikiantys dokumentai laikomi lygiavertiais.

Kursas turi būti teorinio bei praktinio pobūdžio ir aprėpti šias pagrindines disciplinas:

- eksperimentinę fiziką,
- bendrąją ir neorganinę chemiją,
- organinę chemiją,
- analizinę chemiją,
- farmacinę chemiją, įskaitant vaistų analizę,
- bendrąją ir taikomąją biochemiją (medicininę),
- fiziologiją,
- mikrobiologiją,
- farmakologiją,
- farmacinę technologiją,
- toksikologiją,
- farmakognoziją (augalinės ir gyvūninės kilmės veikliųjų medžiagų, pasižyminčių gydomosiomis savybėmis, sudėties ir poveikio analizę).

Šių disciplinų mokymas turi būti suderintas taip, kad suinteresuotasis asmuo galėtų vykdyti 55 straipsnyje nurodytus įsipareigojimus.

Jei diplomai, pažymėjimai ar kiti įgytą kvalifikaciją įrodantys dokumentai, minimi šioje pastraipoje, neatitinka pirmiau nurodytų kriterijų, kompetentinga valstybės narės institucija užtikrina, kad suinteresuotasis asmuo pateiktų įrodymų, jog turi nurodytų disciplinų žinių, reikalingų veterinariniams vaistams gaminti ir kontroliuoti.

3. Specialistas privalo turėti ne trumpesnę negu dvejų metų kokybinės vaistų analizės, kiekybinės veikliųjų medžiagų analizės bei bandymo ir patikrinimo darbo praktiką, kurios tikslas – užtikrinti veterinarinių vaistų kokybę vienoje ar keliose turinčiose teisė gaminti vaistus įmonėse.

Praktinio darbo trukmė gali būti sutrumpinta vieneriais metais, jei studijos universitete truko ne mažiau negu penkerius metus, arba pusantrų metų, jei studijos truko ne trumpiau negu šešerius metus.

54 straipsnis

1. Asmuo, kuris verčiasi 52 straipsnyje nurodyta veikla valstybės narės teritorijoje tuo metu, kai joje įsigalioja Direktyva

81/851/EEB, bet neatitinka 53 straipsnio reikalavimų, gali tęsti veiklą toje valstybėje.

2. Asmuo, turintis diplomą, pažymėjimą ar kitą dokumentą, patvirtinantį, kad jis baigė universitetines studijas ar tos valstybės narės pripažįstamas lygiavertes tokios mokslo disciplinos, kuri tos šalies įstatymų nustatyta tvarka leidžia jam verstis 52 straipsnyje minima veikla, studijas, taip pat jei jis pradėjo studijas iki 1981 m. spalio 9 d., gali būti laikomas kvalifikuotu valstybės teritorijoje atlikti 52 straipsnyje minimas pareigas, jeigu iki 1991 m. spalio 9 d. ne trumpiau negu dvejus metus vienoje ar keliuose gamybos leidimą gaminti turinčių įmonių užsiiminėjo tokia veikla: gamybos priežiūra ir (arba) veikliųjų medžiagų kokybinė bei kiekybinė analizė ir reikiami bandymai bei patikrinimai, tiesiogiai vadovaujant asmeniui, atitinkančiam 52 straipsnyje minimus reikalavimus, siekiant užtikrinti veterinarinių vaistų kokybę.

Jei asmuo pirmame punkte minimą praktinį patyrimą įgijo iki 1971 m. spalio 9 d., atitinkamai pagal 1 punkto nuostatų reikalavimus, prieš imdamasis tokios veiklos, jis turi būti ką tik atlikęs dar vienerių metų praktiką.

55 straipsnis

1. Valstybės narės imasi visų būtinų priemonių, kad kvalifikuotas specialistas, nurodytas 52 straipsnyje, nepažeidžiant jo santykių su leidimo gaminti veterinarinius vaistus turėtoju pagal 56 straipsnyje nurodytas procedūras, turi užtikrinti, kad:

- a) kiekvienos veterinarinių vaistų, gaminamų suinteresuotosios valstybės narės teritorijoje atveju, kiekviena veterinarinių vaistų partija būtų pagaminta ir patikrinta pagal toje valstybėje narėje galiojančius įstatymus bei leidimo prekiauti keliamus reikalavimus;
- b) buvo atlikta kiekvienos iš trečiųjų šalių importuotų veterinarinių vaistų partijos išsami kokybinė analizė, ir atliekama kiekybinė bent visų veikliųjų medžiagų analizė ir visi kiti tyrimai bei patikrinimai, kurių reikia veterinarinių vaistų kokybei užtikrinti pagal leidimui prekiauti keliamus reikalavimus.

Jei veterinarinio vaisto partijos tyrimai jau yra atlikti vienoje valstybėje narėje ir ši vaistų partija pateikiama į rinką kitoje valstybėje narėje, pateikus kvalifikuoto specialisto pasirašytus tyrimų rezultatus, pirmiau minėtų tyrimų kartoti nereikia.

2. Veterinarinius vaistus importuojant iš trečiųjų šalių, kai su šalimi eksportuotoja Bendrija yra sudariusi atitinkamą susitarimą, užtikrinantį, kad veterinarinio vaisto gamintojas taiko geros gamybos praktikos standartus, kurie yra bent jau lygiaverčiai Bendrijos nustatytiems standartams, ir kad eksportuojančioje

šalyje atlikti 1 dalies pirmos pastraipos b punkte minimi kontroliniai tyrimai, kvalifikuotam specialistui šių tyrimų kartoti nereikia.

3. Visais atvejais, ypač išleidžiant veterinarinius vaistus į prekybą, kvalifikuotas specialistas registre ar šiam tikslui skirtame lygiavertis dokumente turi patvirtinti, kad kiekviena veterinarinio vaisto partija atitinka šio straipsnio reikalavimus; minėtasis registras ar jam lygiavertis dokumentas nuolat papildomas tol, kol atliekamos transakcijos, ir saugomas kompetentingos institucijos atstovų tiek, kiek numatyta suinteresuotosios valstybės narės nuostatose, bet ne trumpiau kaip penkerius metus.

56 straipsnis

Valstybės narės turi užtikrinti, kad kvalifikuotas specialistas pagal 52 straipsnio reikalavimus deramai vykdytų savo pareigas, taikant šiems asmenims atitinkamas administracines priemones arba profesinio elgesio kodekse numatytas priemones.

Dėl išsipareigojimų nevykdymo ėmus taikyti administracines priemones arba iškėlus drausmės bylą, valstybės narės gali laikinai sustabdyti kvalifikuoto specialisto įgaliojimus atlikti pareigas.

57 straipsnis

Šios dalies nuostatos galioja ir veterinariniams homeopatiniais vaistams.

V DALIS

ŽENKLINIMAS IR ĮPAKAVIMO ĮDĖKLAS

58 straipsnis

1. Ant veterinarinių vaistų pirminės ir antrinės pakuočių, remiantis duomenimis ir dokumentais, pateiktais pagal 12 straipsnio ir 13 straipsnio 1 dalies reikalavimus ir patvirtintais kompetentingų institucijų, įskaitomomis raidėmis turi būti pateikiama tokia informacija:

- a) veterinarinio vaisto pavadinimas, prekių ženklas ar bendrinis pavadinimas kartu su prekių ženklu ar gamintojo pavadinimu, ar be jų, arba mokslinis pavadinimas, arba formulė su prekių ženklu ar gamintojo pavadinimu, ar be jų.

Jei veterinarinio vaisto, teturinčio vieną veikliąją medžiagą, pavadinimas yra prekių ženklas, šalia pavadinimo turi būti įskaitomomis raidėmis parašytas tarptautinis bendrinis veikliosios medžiagos pavadinimas, kurį rekomenduoja Pasaulio sveikatos organizacija, arba, jei jo nėra, įprastas bendrinis pavadinimas;

- b) veikliosios medžiagos, nurodant jų kokybę ir kiekį dozės vienetu arba pagal naudojimo tam tikram tūriui ar svoriui formą, pateikiant tarptautinius bendrinius Pasaulio sveikatos organizacijos rekomenduojamus pavadinimus, kai tokie pavadinimai yra, arba, jei tokių pavadinimų nėra, – įprastus bendrinius pavadinimus;
- c) gamybos partijos numeris;
- d) leidimo prekiauti numeris;
- e) leidimo prekiauti vaistu turėtojo bei gamintojo, jei jie yra skirtingi, pavardė ar įmonės pavadinimas bei nuolatinis adresas arba įregistruota verslo vieta;
- f) gyvūnų rūšys, kurioms veterinarinis vaistas yra skirtas, jo vartojimo būdas arba metodas;
- g) karencijos laikas, netgi jei jis lygus nuliui, kai veterinarinis vaistas skirtas maistui auginamiems gyvūnams;
- h) aiškiai nurodyta tinkamumo data;
- i) jei reikia, ypatingos laikymo sąlygos;
- j) jei reikia, specialios nesuvaroto veterinarinio vaisto ar su juo susijusių atliekų, nukenksminimo priemonės;
- k) jei reikia, nurodymai pagal 26 straipsnio 1 dalį;
- l) žymuo „Tik gyvūnams gydyti“.

2. Veterinarinio vaisto forma ir kiekis svorio, tūrio ar dozės vienetais pateikiami tik ant antrinės pakuotės.

3. 1 dalies b punkte išvardytiems duomenims taikomos 1 antraštinės dalies ir I priedo A dalies nuostatos tiek, kiek jos susijusios su veterinarinių vaistų veikliųjų medžiagų kokybine ir kiekybine sudėtimi.

4. 1 dalies f ir l punktuose minimi duomenys pateikiami ant vaistų pirminės ir antrinės pakuočių tos šalies, kurioje jie tiekiami į rinką, kalba ar kalbomis.

59 straipsnis

1. Ženklinant ampules, 58 straipsnio 1 dalyje nurodyta informacija pateikiama ant antrinės pakuotės. Ant pirminės pakuotės būtina pateikti tik šią informaciją:

- veterinarinio vaisto pavadinimą,
- veikliųjų medžiagų kiekį,
- įvedimo į organizmą būdą,
- gamybos partijos numerį,
- tinkamumo laiką,
- žymenį „Tik gyvūnams gydyti“.

2. Jei ant pirminės pakuotės, kurioje yra tik viena dozė, 1 dalyje nurodytos informacijos pateikti neįmanoma, ji pateikiama ant antrinės pakuotės, kaip nurodyta 58 straipsnio 1, 2 ir 3 dalyse.

3. 1 dalies trečioje ir šeštoje įtraukose nurodyta informacija ant veterinarinių vaistų antrinės ir pirminės pakuotės turi būti pateikta tos šalies, kurioje jie tiekiami į rinką, kalba ar kalbomis.

60 straipsnis

Kai nėra antrinės pakuotės, visos nuorodos pagal 58 ir 59 straipsnių reikalavimus turi būti ant pirminės pakuotės.

61 straipsnis

1. Į veterinarinio vaisto pakuotę būtina įdėti įpakavimo įdėklą, išskyrus tuos atvejus, kai visą šiame straipsnyje reikalaujamą informaciją įmanoma pateikti ant pirminės ir antrinės pakuočių. Valstybės narės imasi visų būtinų priemonių užtikrinti, kad į veterinarinio vaisto pakuotę dedamas įpakavimo įdėklas būtų skirtas tik tam veterinariniam vaistui. Įpakavimo įdėklas turi būti pateiktas tos šalies, kurioje prekiaujama vaistu, kalba ar kalbomis.

2. Įpakavimo įdėkle pateikiama bent tokia informacija, atitinkanti pagal 12 straipsnio ir 13 straipsnio 1 dalies reikalavimus pateikiamus duomenis ir dokumentus bei patvirtinta kompetentingų institucijų:

- a) leidimo prekiauti vaistu turėtojo bei gamintojo, jei jie yra skirtingi, pavardė ar įmonės pavadinimas bei nuolatinis adresas arba registruota verslo vieta;
- b) veterinarinio vaisto pavadinimas bei jo veikliųjų medžiagų kokybinė ir kiekybinė sudėtis.

Jei yra, nurodomi Pasaulio sveikatos organizacijos rekomenduojami bendriniai pavadinimai;

- c) terapinės indikacijos;
- d) kontraindikacijos bei nepageidaujama reakcija tiek, kiek šie duomenys yra būtini naudojant veterinarinį vaistą;

- e) gyvūno, kurio gydymui skirtas veterinarinis vaistas, rūšis, kiekvienai gyvūnų rūšiai skiriamo veterinarinio vaisto dozė, įvedimo į organizmą metodas ir būdas ir, jei būtina, patarimai, kaip teisingai įvesti veterinarinį vaistą;
- f) karencijos laikas, net jei jis lygus nuliui, kai veterinarinis vaistas skirtas maistui auginamam gyvūnui;
- g) jei reikia, ypatingos laikymo sąlygos;
- h) jei reikia, duomenys, kuriuos būtina nurodyti pagal 26 straipsnio 1 dalį;
- i) jei reikia, ypatingos atsargumo priemonės, kurių reikia imtis nesuvartojus vaisto ar šalinant jo atliekas.

3. 2 dalyje minimi duomenys pateikiami kalba ar kalbomis tos šalies, kurioje prekiaujama veterinariniu vaistu. Kitokio pobūdžio informacija aiškiai atskiriama nuo pirmiau minėtų duomenų.

62 straipsnis

Kai nesilaikoma šioje dalyje keliamų reikalavimų, valstybių narių kompetentingos institucijos gali, informavusios suinteresuotąjį asmenį, sustabdyti ar panaikinti leidimo prekiauti galiojimą.

63 straipsnis

Veterinarinių vaistų pateikimo į rinką sąlygoms, kainoms ir pramoninės nuosavybės teisėms šios dalies nuostatos įtakos nedaro.

64 straipsnis

1. Nepažeidžiant straipsnio 2 dalies reikalavimų, veterinariniai homeopatiniai vaistai ženklinami pagal šios dalies reikalavimus, etiketėje įskaitomai nurodant „Veterinarinis homeopatinis vaistas“.

2. 17 straipsnio 1 dalyje minimų veterinarinių homeopatinų vaistų pakuotės etiketėje ir tam tikrais atvejais įpakavimo įdėkle be įskaitomai pateikiamo žymens „Veterinarinis homeopatinis vaistas be patvirtintų terapinių indikacijų“ būtina būti būtent tokia, o ne kokia nors kita informacija:

- mokslinis homeopatinio šaltinio (-ių) pavadinimas (-ai) ir skiedimo laipsnis, vartojant farmakopėjos, naudojamos pagal 1 straipsnio 8 punkto reikalavimus, simbolius,
- leidimo prekiauti vaistu turėtojo ir, jei reikia, gamintojo pavardė ir adresas,

- įvedimo į organizmą būdas ir, jei reikia, naudojimo forma,
- tinkamumo laikas (metai, mėnuo),
- farmacinė forma,
- pakuotės talpa,
- jei reikia, ypatingos laikymo sąlygos,
- tikslinės gyvūnų rūšys,
- jei reikia, specialus išpėjimas apie vaistą,
- gamybos partijos numeris,
- registracijos numeris.

VI DALIS

VETERINARINIŲ VAISTŲ LAIKYMAS, DIDMENINIS PASKIRSTYMAS IR IŠDAVIMAS PAGAL RECEPTUS

65 straipsnis

1. Valstybės narės imasi reikiamų priemonių užtikrinti, kad didmeniniu veterinarinių vaistų paskirstymu būtų verčiamasi tik gavus atitinkamą leidimą ir kad šis leidimas būtų išduodamas per 90 dienų nuo tos dienos, kai kompetentinga institucija gavo prašymą.

Valstybės narės gali nelaikyti didmeniniu paskirstymu vieno mažmenininko labai nedidelio kiekio veterinarinių vaistų tiekimo kitam mažmenininkui.

2. Norėdamas gauti didmeninio paskirstymo leidimą, pareiškėjas turi turėti reikalingą techninę kompetenciją turinčiais specialistus, tinkamas ir pakankamai erdvas patalpas, atitinkančias suinteresuotosios valstybės narės vaistų laikymo bei tvarkymo reikalavimus.

3. Leidimo verstis didmeniniu paskirstymu turėtojas turi pildyti išsamų žurnalą, kuriame pateikiama tokia informacija apie kiekvieną iš gaunamų ir išduodamų veterinarinių vaistų:

- a) data;
- b) tikslus veterinarinio vaisto tapatumas;
- c) gamybos partijos numeris ir tinkamumo laikas;
- d) gautas ar išduotas kiekis;
- e) tiekėjo ar gavėjo pavadinimas ir adresas.

Mažiausiai vieną kartą per metus leidimo turėtojas turi atlikti auditą, kurio metu lyginami gautų, išduotų ir esančių sandėlyje veterinarinių vaistų duomenys, registruojant visus neatitikimus.

Minėti apskaitos duomenys saugomi ne mažiau kaip trejus metus, kad prireikus juos galėtų patikrinti kompetentingos institucijos.

4. Valstybės narės imasi visų reikiamų priemonių užtikrinti, kad didmenininkai veterinarinius vaistus tiekėtų tik asmenims, kuriems leidžiama verstis mažmenine prekyba pagal 66 straipsnio reikalavimus, ar asmenims, kuriems teisėtai galima įsigyti veterinarinių vaistų iš didmenininkų.

66 straipsnis

1. Valstybės narės imasi visų reikiamų priemonių užtikrinti, kad mažmeniniu veterinarinių vaistų paskirstymu verstųsi tik asmenys, kuriems leidžiama tai daryti pagal atitinkamos valstybės narės įstatymus.

2. Visi asmenys, besiverčiantys veterinarinių vaistų paskirstymu pagal šio straipsnio 1 dalį, turi pildyti išsamų žurnalą, kuriame pateikiama tokia informacija apie kiekvieno veterinarinio vaisto gavimą ar išdavimą:

- a) data;
- b) tikslus veterinarinio vaisto tapatumas;
- c) gamybos partijos numeris;
- d) gautas ar išduotas kiekis;
- e) tiekėjo pavadinimas ir adresas ar gavėjo pavardė ir adresas;
- f) jei reikia, veterinarijos gydytojo pavardė, adresas ir recepto kopija.

Mažiausiai kartą per metus turi būti atliekamas išsamus auditas, kurio metu lyginami gautų, išduotų ir esančių sandėlyje veterinarinių vaistų duomenys, registruojant visus neatitikimus.

Ši ataskaita turi būti saugoma ne mažiau kaip trejus metus, kad prireikus ją galėtų patikrinti kompetentingos institucijos.

3. Valstybės narės gali apriboti šio straipsnio 2 dalyje minimus išsamios duomenų apskaitos reikalavimus. Tačiau šie reikalavimai visuomet taikomi tiems veterinariniams vaistams, kurie duodami maistui auginamiems gyvūnams ir kurie parduodami tik su veterinariniu receptu, arba kai reikia paisyti jų karencijos laiko.

4. Ne vėliau kaip 1992 m. sausio 1 d. valstybės narės pateikia Komisijai veterinarinių vaistų, kurie gali būti parduodami be recepto, sąrašą.

Gavusi valstybių narių pateiktus sąrašus, Komisija svarsto, ar reikia siūlyti atitinkamas priemones tokių vaistų Bendrijos sąrašui parengti.

67 straipsnis

Nepažeidžiant griežtesnių Bendrijos ar nacionalinių veterinarinių vaistų išdavimo taisyklių bei siekiant apsaugoti žmonių ir gyvūnų sveikatą, išduodant tokius veterinarinius vaistus visada turi būti reikalaujama veterinarijos gydytojo išrašyto recepto:

- a) tiems vaistams, kurių tiekimas ir vartojimas yra oficialiai apriboti:
 - įgyvendinant esminius Jungtinių Tautų susitarimus dėl narkotinių ir psichotropinių medžiagų,
 - taikant Bendrijos įstatymus nustatytus veterinarinių vaistų vartojimo apribojimus;
- b) tiems vaistams, kuriuos skirdamas veterinarijos gydytojas turi imtis ypatingų saugos priemonių, siekdamas išvengti rizikos:
 - tiksliniam gyvūnui,
 - asmeniui, kuris duoda veterinarinį vaistą gyvūnui,
 - iš gydyto gyvūno pagamintų maisto produktų vartotojams,
 - aplinkai;
- c) tiems vaistams, kurie skirti gydyti ar paveikti patologinį procesą, kai būtina nustatyti tikslią išankstinę diagnozę, tačiau kurių vartojimas gali sukelti pasekmes, kurios trukdytų arba neleistų atlikti tolesnius diagnostavimo ar terapijos veiksmus;
- d) tiems, kurie yra gyvūnams skirti magistriniai vaistai.

Be to, receptas yra būtinas išduodant tokius naujus veterinarinius vaistus, kurių veiklioji medžiaga pagal išduotą leidimą naudojama kaip veterinarinis vaistas trumpiau negu penkerius metus, išskyrus tuos atvejus, kai kompetentingos institucijos, atsižvelgdamos į pareiškėjo pateiktus duomenis ir informaciją arba patyrimą, įgytą praktiškai naudojant veterinarinį vaistą, sutinka netaikyti nė vieno iš pirmos pastraipos a–d punktuose išvardytų kriterijų.

68 straipsnis

1. Valstybės narės imasi visų reikiamų priemonių užtikrinti, kad veterinarinius vaistus ar medžiagas, kurios gali būti naudojamos kaip veterinarinis vaistas, turinčius anabolizuojančių, antiinfekcinių, antiparazitinių, priešuždegiminių, hormoninių ar psichotropinių savybių, gali laikyti ar kontroliuoti tik tie asmenys, kuriems tai leista daryti pagal šių šalių nacionalinius įstatymus.

2. Valstybės narės turi tvarkyti tų gamintojų ir paskirstytojų, kuriems leidžiama laikyti veikliąsias medžiagas, turinčias šio straipsnio 1 dalyje išvardytų savybių, ir kurios gali būti naudojamos veterinariniams vaistams gaminti, registrą.

Šie asmenys turi tvarkyti išsamų medžiagų, kurios gali būti naudojamos veterinariniams vaistams gaminti, naudojimo sąrašą ir jį pateikti kompetentingoms institucijoms patikrinti bent trejų metų laikotarpiui.

3. Visi reikiami šio straipsnio 1 dalyje minimo medžiagų sąrašo pakeitimai patvirtinami pagal 89 straipsnio 2 dalies reikalavimus.

69 straipsnis

Valstybės narės užtikrina, kad maistui auginamų gyvūnų savininkai ar atsakingi už juos asmenys pateikia dokumentus, patvirtinančius veterinarinių vaistų, kuriuose yra 68 straipsnyje nurodytų medžiagų, įsigijimą, laikymą ir naudojimą; valstybės narės gali išplėsti šio įsipareigojimo taikymą ir kitiems veterinariniams vaistams.

Tam tikrais atvejais valstybės narės gali reikalauti pildyti apskaitos žurnalą ir jame nurodyti:

- a) datą;
- b) veterinarinio vaisto pavadinimą;
- c) kiekį;
- d) veterinarinio vaisto tiekėjo pavadinimą ir adresą;
- e) gydytų gyvūnų tapatybės duomenis.

70 straipsnis

Nepaisydamos 9 ir 67 straipsnių reikalavimų, valstybės narės užtikrina, kad veterinarijos gydytojams, teikiantiems veterinarines paslaugas kitoje valstybėje narėje, būtų leidžiama įvežti ir skirti gyvūnams nedidelį kiekį veterinarinių vaistų, neregistruotų toje valstybėje narėje, kurioje teikiamos paslaugos, toliau – priimančioji valstybė narė, jei jų kiekis neviršija paros poreikio, išskyrus imunologinius veterinarinius vaistus, jei laikomasi tokių reikalavimų:

- a) valstybės narės, kurioje veterinarijos gydytojas dirba, kompetentingos institucijos pagal 5, 7 ir 8 straipsnio reikalavimus yra išdavusios leidimą pateikti veterinarinį vaistą į rinką;
- b) veterinariniai vaistai yra gabenami originalioje gamintojo pakuotėje;
- c) veterinarinių vaistų, kurie skirti maistui auginamiems gyvūnams, veikliųjų medžiagų kokybinė ir kiekybinė sudėtis yra tokia pati, kaip priimančioje valstybėje narėje pagal 5, 7 ir 8 straipsnio reikalavimus registruotų panašių veterinarinių vaistų;
- d) veterinarijos gydytojas, teikiantis paslaugas kitoje valstybėje narėje, yra susipažinęs su toje valstybėje narėje taikomomis pažangiosios veterinarinės praktikos taisyklėmis, užtikrina, kad būtų laikomasi veterinarinio vaisto etiketėje nurodyto karencijos laiko, išskyrus atvejus, nebent pagrįstai tikimasi kad

jis turėtų žinoti, jog norint laikytis pažangiausios veterinarijos praktikos taisyklių tam veterinariniam vaistui turėtų būti nurodytas ilgesnis karencijos laikas;

- e) veterinarijos gydytojas negali aprūpinti priimančiojoje valstybėje narėje gydomų gyvūnų savininko ar atsakingo už juos asmens jokiais veterinariniais vaistais, išskyrus atvejus, kai tai leidžiama pagal priimančiosios valstybės narės nustatytas taisykles; tačiau šiuo atveju veterinariniai vaistai turi būti skiriami tik tiems gyvūnams, už kuriuos asmuo yra atsakingas, ir tik tokiais kiekiais, kurie būtini gydymui baigti;
- f) privalu, kad veterinarijos gydytojas išsamiai registruotų gydytus gyvūnus, diagnozes, skirtus veterinarinius vaistus, jų dozes, gydymo trukmę ir taikytą karencijos laiką. Tuos įrašus reikia saugoti ne mažiau kaip trejus metus, kad prireikus jį galėtų patikrinti kompetentingos institucijos;
- g) veterinarijos gydytojo gabenamų veterinarinių vaistų asortimentas ir kiekis neturi būti didesnis už pažangiausios veterinarinės praktikos taisyklėmis numatytą paros poreikį.

71 straipsnis

1. Nesant konkrečių Bendrijos teisės aktų dėl imunologinių veterinarinių vaistų naudojimo siekiant užkirsti kelią gyvūnų ligoms ar jas kontroliuoti, valstybė narė pagal savo nacionalinės teisės aktus gali uždrausti imunologinių veterinarinių vaistų gamybą, importą, laikymą, prekybą, tiekimą ir (arba) vartojimą, jei nustatoma, kad:

- a) imunologinio veterinarinio vaisto įvedimas gyvūnams trukdo įgyvendinti nacionalinę gyvūnų ligų diagnostavimo, kontrolės ar kelio joms užkirtimo programą arba sukelia sunkumų, kai reikia patvirtinti, kad gyvūnai, maisto ar kiti produktai iš gydytų gyvūnų yra neužkrėsti;
- b) liga, nuo kurios imunologinis veterinarinis vaistas suteikia imunitetą, atitinkamoje teritorijoje nėra užregistruota.

2. Valstybių narių kompetentingos institucijos praneša Komisijai apie visus atvejus, kai taikomos 1 dalies nuostatos.

VII DALIS

FARMAKOLOGINIS BUDRUMAS

72 straipsnis

1. Valstybės narės imasi visų reikiamų priemonių, kad kompetentingoms institucijoms būtų pranešama apie įtariamą žalingą veterinarinio vaisto poveikį.

2. Valstybės narės gali nustatyti konkrečius reikalavimus, jog veterinarijos gydytojai ir kiti sveikatos specialistai privalo pranešti apie sunkius ir netikėtus žalingo poveikio atvejus ir žalingą poveikį žmonėms, ypač jei tokia sąlyga buvo numatyta išduodant leidimą prekiauti vaistu.

73 straipsnis

Siekdamos užtikrinti, kad būtų priimti reikiami norminiai sprendimai dėl veterinarinių vaistų kuriais leidžiama prekiauti Bendrijoje, ir atsižvelgdamos į gautą informaciją apie įtariamą veterinarinių vaistų žalingą poveikį juos vartojant įprastomis sąlygomis, valstybės narės sukuria veterinarinio farmakologinio budrumo sistemą. Ši sistema skirta rinkti reikalingą informaciją apie veterinarinių vaistų priežiūrą, ypač atkreipiant dėmesį į žalingą poveikį gyvūnams ir žmonėms, susijusį su veterinarinių vaistų vartojimu bei moksliskai ją įvertinti.

Tokia informacija turi būti susijusi su duomenimis apie veterinarinių vaistų prekybą ir išdavimą pagal receptus.

Sistema taip pat apima gaunamą informaciją apie nepakankamą veterinarinio vaisto veiksmingumą, jo vartojimą ne pagal patvirtintas veterinarinio vaisto savybių nuostatas, tyrimus karencijos laikui nustatyti ir galimą poveikį aplinkai; ši informacija turi būti vertinama atsižvelgiant į Komisijos taisykles, minimas 77 straipsnio 1 dalyje, kai tai gali turėti įtakos vertinant sukeliama riziką ir naudą.

74 straipsnis

Leidimo prekiauti turėtojas turi nuolat turėti reikiamos kvalifikacijos specialistą, atsakingą už farmakologinį budrumą.

Šis kvalifikuotas specialistas turi:

- įgyvendinti ir kontroliuoti tokią sistemą, kuri garantuotų, kad informacija apie įtariamo žalingo poveikio atvejus, pasiekusi firmos darbuotojus ar atstovus, būtų renkama ir lyginama bei būtų prieinama vienoje tam tikroje Bendrijos vietoje;
- ruošti kompetentingoms institucijoms duomenis, nurodytus 75 straipsnyje, pagal šių institucijų nustatytas formas, vadovaujantis 77 straipsnio 1 dalyje minimomis taisyklėmis;
- garantuoti, kad kompetentingos institucijos prašymas gauti papildomos būtinos informacijos veterinarinio vaisto keliamai rizikai ir naudai įvertinti, įskaitant duomenis apie parduotus be

recepto ir su receptu veterinarinio vaisto kiekius, būtų kuo greičiau ir visiškai įvykdytas;

- teikti kompetentingoms institucijoms kitą informaciją, naudingą vertinant veterinarinio vaisto riziką ir naudą, įskaitant reikiamą informaciją, susijusią su veterinarinio vaisto stebėjimu po leidimo prekiauti išdavimo.

75 straipsnis

1. Leidimo prekiauti turėtojas privalo turėti išsamias visų žalingo poveikio atvejų, nustatytų Bendrijoje ar trečiosiose šalyse, ataskaitas.

2. Leidimo prekiauti turėtojas privalo užregistruoti ir nedelsdamas, t. y. ne vėliau kaip per 15 kalendorinių dienų, pranešti valstybės narės kompetentingai institucijai apie bet kokią tos valstybės narės teritorijoje įtariamą rimtą žalingo poveikio atvejį ar žalingą poveikį žmonėms, susijusį su veterinarinio vaisto vartojimu, apie kurį jis galėjo žinoti pats ar apie kurį jam buvo pranešta.

3. Leidimo prekiauti turėtojas privalo užtikrinti, kad apie bet kokią įtariamą rimtą ar netikėtą žalingą poveikį ar žalingą poveikį žmonėms, pasireiškusį trečiosios šalies teritorijoje, pagal 77 straipsnio 1 dalyje minimas taisykles būtų nedelsiant, t. y. ne vėliau kaip per 15 kalendorinių dienų, pranešama Agentūrai ir valstybės (-ių) narės (-ų), kurioje (-se) išduotas leidimas prekiauti vaistu, kompetentingoms institucijoms.

4. Jei veterinariniams vaistams, apsvarstytiems pagal Direktyvą 87/22/EEB, yra išduotas leidimas prekiauti pagal savitarpio pripažinimo procedūrą, vadovaujantis šios direktyvos 21, 22 straipsnių ir 34 straipsnio 4 dalies reikalavimais, arba jiems pradėtos taikyti šios direktyvos 36, 37 ir 38 straipsniuose nustatytos procedūros, leidimo prekiauti turėtojas taip pat turi garantuoti, kad referentinei valstybei narei jos ar jos paskirtos kompetentingos institucijos nustatyta forma ir dažnumu būtų pranešama apie bet kokią įtariamą rimtą žalingą poveikį ar žalingą poveikį žmonėms, nustatytą Bendrijoje.

5. Jei registravimo metu nebuvo nustatyta kitaip, po leidimo prekiauti veterinariniu vaistu išdavimo kompetentingoms institucijoms būtina pateikti periodinę atnaujintą saugos ataskaitą, kurioje nurodomas žalingas poveikis, – nedelsiant, pareikalavus kompetentingoms institucijoms, arba periodiškai tokia tvarka: per pirmus dvejus metus kas šeši mėnesiai, vėliau dvejus metus kasmet ir kartą, prašant išduoti leidimą toliau prekiauti veterinariniu

vaistu. Vėliau periodinės atnaujintos saugos ataskaitos pateikiamos vieną kartą per penkerius metus, prašant išduoti leidimą toliau prekiauti veterinariniu vaistu. Prie periodinės atnaujintos saugos ataskaitos turi būti pridėtas mokslinis veterinarinio vaisto keliamos rizikos ir teikiamos naudos įvertinimas.

6. Įregistravus vaistą, leidimo prekiauti turėtojas prirėikus gali prašyti pakeisti šiame straipsnyje nurodomą ataskaitų periodiškumą pagal Komisijos reglamento (EB) Nr. 541/95 ⁽¹⁾ reikalavimus.

76 straipsnis

1. Agentūra, bendradarbiaudama su valstybėmis narėmis ir Komisija, siekdama palengvinti keitimąsi informacija apie veterinarinių vaistų, kuriais prekiaujama Bendrijoje, farmakologinį budrumą, sukuria duomenų tvarkymo sistemą.

2. Valstybės narės turi užtikrinti, kad naudodamosi šio straipsnio 1 dalyje minėta sistema, Agentūrai ir kitoms valstybėms narėms, vadovaujantis 77 straipsnio 1 dalyje nurodytomis taisyklėmis, ne vėliau kaip per 15 kalendorinių dienų nuo pranešimo gavimo būtų pranešama apie bet kokią įtariamą rimtą žalingą poveikį ar žalingą poveikį žmonėms, nustatytą jų teritorijoje.

3. Valstybės narės turi užtikrinti, kad ne vėliau kaip per 15 kalendorinių dienų nuo pranešimo gavimo leidimo prekiauti turėtojui būtų pranešama apie bet kokią įtariamą rimtą žalingą poveikį ar žalingą poveikį žmonėms, nustatytą jų teritorijoje.

77 straipsnis

1. Komisija, siekdama palengvinti keitimąsi informacija apie veterinarinių vaistų farmakologinį budrumą Bendrijoje, konsultuodamasi su valstybėmis narėmis ir suinteresuotosiomis šalimis, pateikia pranešimų apie žalingą poveikį rinkimo, patvirtinimo ir pateikimo taisykles, apimančias ir techninius elektroninio keitimosi veterinarinio farmakologinio budrumo informacija, vartojant pasaulyje priimtą terminiją, reikalavimus.

Šios taisyklės, kuriose atsižvelgiama į tarptautinių farmakologinio budrumo nuostatų suderinimą, skelbiamos Vaistų rinkos reguliavimo Europos bendrijoje taisyklių 9 tome.

2. Leidimo prekiauti turėtojas ir kompetentingos institucijos, interpretuodami apibrėžimus, minimus 1 straipsnio 10 ir 16 punktuose, bei šioje dalyje nurodytus principus, vadovaujasi šio straipsnio 1 dalyje minimomis išsamiomis taisyklėmis.

78 straipsnis

1. Kai įvertinusi farmakologinio budrumo duomenis valstybė narė mano, kad reikia panaikinti, sustabdyti ar pakeisti leidimą prekiauti siekiant apriboti indikacijas ar tinkamumą, pakeisti

⁽¹⁾ OL L 55, 1995 3 11, p. 7. Reglamentas su pakeitimais, padarytais Reglamentu (EB) Nr. 1146/98 (OL L 159, 1998 6 3, p. 31).

dozavimą, pridėti kontraindikacijas ar nurodyti kitas atsargumo priemones, ji nedelsdama turi informuoti apie tai Agentūrą, kitas valstybes nares ir leidimo prekiauti turėtoją.

2. Neatidėliotinu atveju suinteresuotoji valstybė narė gali sustabdyti leidimą prekiauti veterinariniu vaistu su sąlyga, kad ne vėliau kaip kitą darbo dieną apie tai bus informuota Agentūra, Komisija ir kitos valstybės narės.

79 straipsnis

Visi pakeitimai, kurių gali prireikti 72 ir 78 straipsnių nuostatomis atnaujinti, kad būtų atsižvelgta į mokslo ir technikos pažangą, priimami pagal 89 straipsnio 2 dalies reikalavimus.

VIII DALIS

PRIEŽIŪRA IR SANKCIJOS

80 straipsnis

1. Suinteresuotosios valstybės narės kompetentinga institucija nuolat tikrina ir kontroliuoja, kaip laikomasi veterinariniams vaistams keliamų teisinių reikalavimų.

Tokius patikrinimus atlieka įgaliotieji kompetentingos institucijos atstovai, kurie turi teisę:

- tikrinti gamybos, komercines įstaigas, taip pat joms priskirtas leidimo gaminti turėtojo laboratorijas, atliekančias kontrolinius tyrimus pagal 24 straipsnio reikalavimus;
- imti ėminius;
- susipažinti su visais dokumentais, susijusiais su tikrinimu, išskyrus atvejus, kai taikomi valstybių narių nuo 1981 m. spalio 9 d. nustatyti teisės susipažinti su gamybos būdo aprašymu apribojimai.

2. Valstybės narės imasi visų reikiamų priemonių užtikrinti, kad imunologinių veterinarinių vaistų gamybos procesai būtų visiškai patvirtinti ir užtikrinti, kad vaisto gamybos partijos visuomet būtų vienodos.

3. Kompetentingai institucijai atstovaujantys pareigūnai po kiekvieno patikrinimo, nurodyto šio straipsnio 1 dalyje, parengia ataskaitą apie tai, kaip gamintojas laikosi geros gamybos praktikos principų ir nuostatų, minimų 51 straipsnyje. Ataskaitų turinys pateikiamas patikrintajam gamintojui.

81 straipsnis

1. Valstybės narės imasi visų reikiamų priemonių užtikrinti, kad leidimo prekiauti ar, kur tai taikoma, leidimo gaminti turėtojas dokumentais patvirtintų galutinių produktų ir (arba) sudedamųjų dalių bei tarpinių gamybos produktų kontrolę pagal išduodant leidimą numatytus metodus.

2. Siekdamas įgyvendinti šio straipsnio 1 dalies nuostatas, valstybės narės gali reikalauti, kad leidimo prekiauti turėtojas kompetentingoms institucijoms pateiktų visas imunologinių veterinarinių vaistų kontrolės ataskaitas, pasirašytas kvalifikuoto specialisto pagal 55 straipsnio reikalavimus.

Leidimo prekiauti imunologiniais veterinariniais vaistais turėtojas turi užtikrinti, kad būtų laikomas pakankamas kiekis kiekvienos gamybos partijos pavyzdžių ne trumpesni negu jų tinkamumo laiką ir kad, pareikalavus kompetentingoms institucijoms, jie būtų nedelsiant pateikiami.

82 straipsnis

1. Jei valstybės narės manymu tai yra reikalinga, ji gali reikalauti, kad leidimo prekiauti imunologiniu veterinariniu vaistu turėtojas pateiktų iširti valstybinei ar pripažintai laboratorijai veterinarinių vaistų gamybos partijos piltinių pavyzdžių ir (arba) pačių vaistų, prieš leidžiant pateikti juos į rinką.

Jei gamybos partija, pagaminta kitoje valstybėje narėje, kurios kompetentinga institucija atliko tyrimą ir patvirtino jos atitikimą nacionaliniams reikalavimams, šio straipsnio 1 dalyje minėtas tyrimas galimas tik išanalizavus atitinkamos vaistų partijos kontrolės ataskaitą, informavus Komisiją ir tuomet, kai dvi suinteresuotosios valstybės narės taiko skirtingus veterinarijos reikalavimus.

2. Išskyrus atvejus, kai Komisija informuojama, jog veterinariniam vaistui tirti yra būtinas ilgesnis laikas, valstybės narės užtikrina, kad šie tyrimai būtų baigti per 60 dienų nuo pavyzdžių gavimo dienos. Per tą patį laikotarpį leidimo prekiauti turėtojui pranešami tyrimo rezultatai.

3. Iki 1992 m. sausio 1 d. valstybės narės praneša Komisijai, kurių imunologinių veterinarinių vaistų oficialus patikrinimas, prieš pateikiant juos į rinką, yra privalomas.

83 straipsnis

1. Valstybių narių kompetentingos institucijos turi sustabdyti ar panaikinti išduotą leidimą prekiauti, jei paaiškėja, kad:

- a) veterinarinis vaistas yra kenksmingas, vartojant jį sąlygomis, nurodytomis pateikiant paraišką leidimui išduoti ar vėliau;
- b) veterinarinis vaistas neturi jokio terapinio poveikio gyvūnų rūšiai, kuriai jis yra skirtas;
- c) jis neatitinka deklaruotos kokybinės ir kiekybinės sudėties;
- d) nurodytas karencijos laikas yra nepakankamas, kad maisto produktuose iš gydyto gyvūno nebūtų likučių, kurie gali kelti pavojų vartotojų sveikatai;
- e) veterinarinis vaistas pateikiamas į rinką tokiu tikslu, kuris pagal kitas Bendrijos nuostatas yra draudžiamas.

Tačiau kol nepriimtos Bendrijos taisyklės, kompetentingos institucijos gali atsisakyti išduoti leidimą parduoti veterinarinį vaistą, jei tai reikalinga visuomenės, vartotojų ar gyvūnų sveikatai apsaugoti;

- f) duomenys, pateikti prašymo dokumentuose pagal 12 straipsnio, 13 straipsnio 1 dalies ir 27 straipsnio reikalavimus, yra klaidingi;
- g) nebuvo atlikti 81 straipsnio 1 dalyje numatyti kontroliniai tyrimai;
- h) nesilaikoma 26 straipsnio 2 dalies reikalavimų.

2. Leidimo prekiauti galiojimas gali būti sustabdytas ar panaikintas, kai nustatoma:

- a) kad duomenys, pateikti kartu su paraiška pagal 12 straipsnio ir 13 straipsnio 1 dalies reikalavimus, nebuvo pakeisti pagal 27 straipsnio 1 ir 5 dalių reikalavimus;
- b) kad kompetentingoms institucijoms nebuvo pateikti nauji duomenys, nurodyti 27 straipsnio 3 dalyje.

84 straipsnis

1. Nepažeisdamos 83 straipsnio, valstybės narės imasi visų reikiamų priemonių užtikrinti, kad būtų uždrausta pateikti į rinką veterinarinį vaistą ir kad veterinarinis vaistas būtų pašalintas iš rinkos, jei paaiškėja, kad:

- a) veterinarinis vaistas yra kenksmingas vartojant jį sąlygomis, nurodytomis prašant išduoti leidimą prekiauti ar vėliau, remiantis 27 straipsnio 5 dalies reikalavimais;
- b) veterinarinis vaistas neturi jokio terapinio poveikio gyvūnų rūšiai, kuriai jis yra skirtas;
- c) veterinarinis vaistas neatitinka deklaruotos kokybinės ir kiekybinės sudėties;

- d) nurodytas karencijos laikas yra nepakankamas, kad maisto produktuose iš gydyto gyvūno nebūtų likučių, kurie gali kelti pavojų vartotojų sveikatai;
- e) nėra atliekama 81 straipsnio 1 dalyje numatyta kontrolė arba nesilaikoma bet kurių kitų reikalavimų ar įsipareigojimų, susijusių su 44 straipsnio 1 dalyje minimu leidimo prekiauti išdavimu.

2. Kompetentinga institucija gali uždrausti pateikti į rinką ar pašalinti iš rinkos tik keliančią abejonių veterinarinio vaisto partiją.

85 straipsnis

1. Valstybės narės kompetentinga institucija sustabdo ar panaikina leidimą gaminti tam tikros kategorijos ar visus veterinarinius vaistus, jei nesilaikoma 45 straipsnyje numatytų reikalavimų.

2. Drauge su 84 straipsnyje numatytomis priemonėmis valstybės narės kompetentinga institucija gali sustabdyti veterinarinių vaistų gamybą ar importą iš trečiųjų šalių arba sustabdyti ar panaikinti leidimą gaminti tam tikros kategorijos ar visus veterinarinius vaistus, kai nesilaikoma gamybos ar importo iš trečiųjų šalių reikalavimų.

86 straipsnis

Šios dalies nuostatos taikomos ir veterinariniams homeopatiniams vaistams.

87 straipsnis

Valstybės narės imasi visų reikalingų priemonių skatinti veterinarijos gydytojus ar kitus susijusius specialistus pateikti duomenis kompetentingoms institucijoms apie bet kurį žalingo veterinarinių vaistų poveikio atvejį.

IX DALIS

NUOLATINIS KOMITETAS

88 straipsnis

Visi pakeitimai, kurie yra reikalingi I priedui pakeisti, kad būtų atsižvelgta į techninę pažangą, priimami 89 straipsnio 2 dalyje nustatyta tvarka.

89 straipsnis

1. Komisijai padeda Direktyvų dėl techninių kliūčių panaikinimo veterinarinių vaistų prekybos srityje derinimo su technikos pažanga nuolatinis komitetas (toliau – nuolatinis komitetas).

2. Kai daroma nuoroda į šią straipsnio dalį, taikomi Sprendimo 1999/468/EB 5 ir 7 straipsniai, atsižvelgiant į minėtojo sprendimo 8 straipsnį.

Sprendimo 1999/468/EB 5 straipsnio 6 dalyje nurodytas laikotarpis yra trys mėnesiai.

3. Nuolatinis komitetas nustato savo darbo tvarkos taisykles.

X DALIS

BENDROSIOS NUOSTATOS

90 straipsnis

Valstybės narės imasi visų reikiamų priemonių, kad suinteresuotosios kompetentingos institucijos tarpusavyje keistųsi atitinkama informacija, ypač kad būtų laikomasi leidime gaminti veterinarinius vaistus ar leidime pateikti veterinarinius vaistus į rinką keliamų reikalavimų.

Gavusios motyvuotą prašymą, valstybės narės turi nedelsdamos kitos valstybės narės kompetentingai institucijai pateikti 80 straipsnio 3 dalyje nurodytas ataskaitas. Jei ataskaitas gavusi ir jas išnagrinėjusi valstybė narė mano, kad valstybės narės, kurioje ataskaita buvo parengta, kompetentingos institucijos išvados yra nepriimtinos, ji turi informuoti apie tai suinteresuotąsias kompetentingas institucijas ir gali prašyti papildomos informacijos. Suinteresuotosios valstybės narės turi stengtis susitarti. Prireikus, jei iškyla esminių nesutarimų, viena iš suinteresuotųjų šalių turi informuoti apie nesutarimus Komisiją.

91 straipsnis

1. Visos valstybės narės imasi visų reikiamų priemonių užtikrinti, kad Agentūrai būtų nedelsiant pranešama apie visus sprendimus dėl leidimų prekiauti išdavimo, atsisakymo juos išduoti ar leidimo panaikinimo, sprendimo dėl atsisakymo išduoti ar panaikinti leidimą prekiauti panaikinimo, draudimo pateikti vaistą į rinką ar jį iš jos pašalinti drauge pateikiant tokių sprendimų priežastis.

2. Leidimo prekiauti turėtojas turi nedelsdamas pranešti valstybėms narėms apie tai, kad jis nusprendė sustabdyti veterinarinio vaisto pardavimą ar pašalinti veterinarinį vaistą iš rinkos, ir nurodyti tokio sprendimo priežastis, jei tai susiję su veiksmingu ar žmonių sveikatos apsauga. Valstybės narės turi užtikrinti, kad ši informacija pasiektų Agentūrą.

3. Valstybės narės užtikrina, kad suinteresuotosioms tarptautinėms organizacijoms būtų nedelsiant teikiama atitinkama informacija apie veiksmus, nurodytus šio straipsnio 1 ir

2 dalyse, kurie gali turėti įtakos trečiųjų šalių sveikatosapsaugai, o šios informacijos kopija – Agentūrai.

92 straipsnis

Valstybės narės keičiasi būtina informacija, siekdamos užtikrinti Bendrijoje gaminamų ir parduodamų veterinarinių homeopatinių vaistų kokybę ir saugą, o ypač informacija, minima 90 ir 91 straipsniuose.

93 straipsnis

1. Veterinarinio vaisto gamintojo, eksportuotojo ar importuojančios trečiosios šalies institucijos prašymu valstybės narės turi pateikti patvirtinimą, kad gamintojui yra išduotas leidimas gaminti veterinarinius vaistus. Išduodamos tokį patvirtinimą, valstybės narės turi:

- a) laikytis galiojančių Pasaulio sveikatos organizacijos administracinių nuostatų;
- b) išduoti eksportuojamiems registruotiems jų teritorijoje veterinariniams vaistams vaistų savybių santrauką, patvirtintą pagal 25 straipsnio reikalavimus arba, jei jos nėra, lygiareikšmį dokumentą.

2. Kai gamintojas neturi leidimo pateikti vaistą į rinką, institucijoms, atsakingoms už šio straipsnio 1 dalyje minimo patvirtinimo išdavimą, jis turi nurodyti priežastis, kodėl nėra išduotas leidimas prekiauti šiuo veterinariniu vaistu.

94 straipsnis

Bet kurį sprendimą, minimą šioje direktyvoje, valstybių narių kompetentingos institucijos gali priimti tik pagal šios direktyvos nuostatas ir išsamiai nurodyti sprendimo priežastis.

Suinteresuotajai šaliai pranešama apie šį sprendimą bei tai, kada ir kokių ji gali imtis priemonių, numatytų galiojančiuose įstatymuose.

Apie išduotus leidimus prekiauti ir jų panaikinimus kiekviena valstybė narė paskelbia savo oficialiajame leidinyje.

95 straipsnis

Jei Bendrijoje nėra nustatytas didžiausias leistinas likučių kiekis pagal Reglamento (EEB Nr. 2377/90) reikalavimus ir nėra nustatytas tinkamas karencijos laikas, užtikrinantis, kad maisto produktuose nebus viršytas šis didžiausias leistinas kiekis, valstybės narės neleidžia produktų, pagamintų iš tirtų gyvūnų, vartoti žmonėms.

XI DALIS

BAIGIAMOSIOS NUOSTATOS

96 straipsnis

Nepažeidžiant valstybių narių įsipareigojimų, susijusių su II priedo B dalyje nustatytais direktyvų nuostatų perkėlimo į nacionalinę teisę terminais, Direktyvos 81/851/EEB, 81/852/EEB, 90/677/EEB ir 92/74/EEB, minimos II priedo A dalyje, yra panaikinamos.

Nuorodos į minėtąsias panaikintas direktyvas suprantamos kaip nuorodos į šią direktyvą ir aiškinamos pagal III priede pateikiamą koreliacijos lentelę.

97 straipsnis

Ši direktyva įsigalioja dvidešimtąją dieną po jos paskelbimo *Europos Bendrijų oficialiajame leidinyje*.

98 straipsnis

Ši direktyva skirta valstybėms narėms.

Priimta Briuselyje, 2001 m lapkričio 6 d.

Europos Parlamento vardu

Pirmininkė

N. FONTAINE

Tarybos vardu

Pirmininkė

D. REYNERS

I PRIEDAS

VETERINARINIŲ VAISTŲ TYRIMO REIKALAVIMAI IR ANALIZĖS PROTOKOLAS, IKIKLINIKINIAI IR KLINIKINIAI SAUGOS BANDYMAI

IŽANGA

Vadovaujantis 12 straipsnio ir 13 straipsnio 1 dalies nuostatomis, prie paraiškos dėl leidimo prekiauti pridedama išsami informacija ir dokumentai turi būti pateikiami pagal šiame priede nustatytus reikalavimus bei atsižvelgiant į rekomendacijas, išdėstytas „Pranešime pareiškėjams dėl leidimo prekiauti veterinariniais vaistais Europos bendrijos valstybėse narėse“, paskelbtame „Vaistų Europos bendrijoje reguliavimo taisyklių“ V tome „Veterinariniai vaistai“.

Sudarydami paraiškos dėl leidimo prekiauti dokumentus, pareiškėjai turi atsižvelgti į Komisijos paskelbtose „Vaistų Europos bendrijoje reguliavimo taisyklėse“ išdėstytas rekomendacijas Bendrijai dėl veterinarinių vaistų kokybės, saugos ir efektyvumo.

Paraiškoje pateikiama visa palanki ir nepalanki informacija, tiesiogiai susijusi su atitinkamo veterinarinio vaisto įvertinimu. Ypač svarbu, kad būtų pateikti su veterinariniu vaistu susiję esminiai duomenys apie nevisiškai atliktus arba nutrauktus patikrinimus ar tyrimus. Be to, išdavus leidimą prekiauti, kompetentingai institucijai nedelsiant pateikiama visa informacija, susijusi su veterinarinio vaisto rizikos ar naudos vertinimu, kurios nebuvo paraiškoje.

Valstybės narės užtikrina, kad atliekant bandymus su gyvūnais būtų laikomasi 1986 m. lapkričio 24 d. Tarybos direktyvos 86/609/EEB dėl valstybių narių įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su eksperimentiniais ir kitais mokslo tikslais naudojamų gyvūnų apsauga, suderinimo ⁽¹⁾.

Šio priedo I antraštinės dalies nuostatos taikomos visiems veterinariniams vaistams, išskyrus imunologinius.

Šio priedo II antraštinės dalies nuostatos taikomos imunologiniams veterinariniams vaistams.

I ANTRAŠTINĖ DALIS

Reikalavimai veterinariniams, išskyrus imunologinius, vaistams

I DALIS

Dokumentų santrauka

A. ADMINISTRACINIAI DUOMENYS

Nurodomas norimo registruoti veterinarinio vaisto pavadinimas arba į jį įeinančios veikliosios (-ųjų) medžiagos (-ų) pavadinimas (-ai), taip pat stiprumas ir farmacinė forma, įvedimo į organizmą būdas bei forma ir pateikiamas galutinio produkto, skirto parduoti, išvaizdos aprašymas.

Nurodomas pareiškėjo pavadinimas, adresas ir vieno ar kelių gamintojų ar vietų, susijusių su įvairiomis gaminimo stadijomis (įskaitant galutinio produkto ir pradinės vaistinės medžiagos (-ų) gamintoją), adresai, prirėkus – importuotojo pavadinimas ir adresas.

Pareiškėjas nurodo prie paraiškos pateiktų tomų skaičių ir jų pavadinimus bei pavyzdžius, jei jie pateikiami.

Vadovaujantis 44 straipsnio reikalavimais, administracinių duomenų priede turi būti pateikiamas dokumentas, liudijantis, kad gamintojui leista gaminti šiuos veterinarinius vaistus kartu su sąrašu šalių, kuriose šiems veterinariniams vaistams yra išduotas leidimas prekiauti bei pagal 14 straipsnyje nustatytą ir valstybėse narėse patvirtintą tvarką parengtos vaisto savybių santraukų kopijos ir sąrašas šalių, kurioms pateikta paraiška dėl leidimo prekiauti.

B. VAISTO SAVYBIŲ SANTRAUKA

Vaisto savybių santrauką pareiškėjas turi pateikti pagal šios direktyvos 14 straipsnio reikalavimus.

⁽¹⁾ OL L 358, 1986 12 18, p. 1.

Be to, pareiškėjas turi pateikti vieną ar daugiau veterinarinio vaisto pavyzdžių ar prekybinių modelių ir, jei reikia, pakuotę.

C. EKSPERTŲ ATASKAITOS

Vadovaujantis 15 straipsnio 2 ir 3 dalimis, turi būti pateikiamos ekspertų ataskaitos apie pateikiamą analitinę, farmakologinę, likučių kiekių ir klinikinę dokumentaciją.

Kiekvienoje iš ekspertų pateikiamų ataskaitų pagal šios direktyvos reikalavimus nurodomas atliktų įvairių tyrimų ir (arba) patikrinimų kritinis įvertinimas ir visi tiesiogiai su įvertinimu susiję duomenys. Ekspertas pateikia savo nuomonę apie pateikto veterinarinio vaisto kokybės, nekenksmingumo ir veiksmingumo garantijų pakankamumą. Paprasto faktų sąvado nepakanka.

Visi svarbūs duomenys turi būti surašyti ataskaitos prieduose ir, jei galima, pateikti lentelėmis ir grafikais. Ekspertų ataskaitoje pateikiamos tikslios nuorodos į pagrindinėje dokumentacijoje esančius duomenis.

Kiekvieną ataskaitą rašo tinkamos kvalifikacijos ir patyręs asmuo. Ekspertas nurodo ataskaitos pateikimo datą ir pasirašo, o prie ataskaitos prideda trumpą informaciją apie savo išsilavinimą, kvalifikaciją ir darbo patirtį. Be to, nurodomi eksperto ryšiai su pareiškėju.

2 DALIS

Veterinarinių vaistų, išskyrus imunologinius, analitiniai (fizikiniai-cheminiai, biologiniai ir mikrobiologiniai) tyrimai

Visų tyrimų metodai turi atitikti dokumentų su pateikimo metu esantį mokslo pažangos lygį ir būti pagrįsti. Turi būti pateikiama rezultatų pagrindimo tvarka ir to pagrindimo tyrimų rezultatai.

Tyrimų atlikimo metodas (-ai) pakankamai smulkiai aprašomas, kad jį galėtų pakartoti kompetentinga institucija, atlikdama pakartotinį kontrolinį tyrimą; be to, pakankamai išsamiai turi būti aprašomi naudojami specialieji prietaisai ir įrenginiai, jei įmanoma, pateikiama jų schema. Jei būtina, pateikiama laboratorinių reagentų sudėtis, papildyta jų paruošimo metodų aprašymu. Tais atvejais, kai tyrimų metodai aprašyti Europos farmakopėjoje ar valstybės narės farmakopėjoje, aprašymą galima pakeisti išsamia nuoroda į atitinkamą farmakopėją.

A. KOKYBINIAI IR KIEKYBINIAI SUDEDAMŲJŲ DALIŲ DUOMENYS

Išsami informacija ir dokumentai, kurie, vadovaujantis 12 straipsnio 3 dalies c punktu, privaloma tvarka pridedami prie paraiškos dėl leidimo prekiauti, turi būti pateikti pagal šiuos reikalavimus.

1. Kokybinė sudėtis

Vaisto sudedamųjų dalių „kokybinė sudėtis“ – tai pavadinimas arba aprašymas:

- veikliosios (-ųjų) medžiagos (-ų),
- pagalbinės (-ių) medžiagos (-ų), nepaisant jų kilmės ir naudojamo kiekio, įskaitant dažiklius, konservantus, kitas pagalbines medžiagas, stabilizatorius, tirštiklius, emulsiklius, skonį ir kvapą suteikiančias medžiagas ir pan.,
- išorinio apvalkalo, dengiančio vaistus ar želatinos kapsules ir pan., bei patenkančio į gyvūno organizmą vaistą praryjant ar kitaip įvedant, sudedamosios dalys.

Šis kokybinės sudėties aprašymas turi būti papildytas visais tiesiogiai susijusiais duomenimis apie pakuotę ir, esant reikalui, apie pakuotės uždarymo būdą, išsamiai aprašant kartu su vaistais ar vaistams įvesti naudojamus ir kartu su vaistais pateikiamus prietaisus.

2. Sąvoka „įprastinė terminologija“, vartojama vaistų sudedamosioms dalims aprašyti, nepaisant kitų 12 straipsnio 3 dalies c punkto nuostatų taikymo, – tai:

- pagrindinis straipsnio pavadinimas su farmakopėjos nuoroda, kai aprašomos medžiagos, esančios Europos farmakopėjoje, arba, jos nesant, valstybės narės nacionalinėje farmakopėjoje,

- kai aprašomos kitos medžiagos – bendrinis tarptautinis pavadinimas, rekomenduotas Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO); prie šio pavadinimo gali būti pridėtas kitas bendrinis pavadinimas arba, tokių nesant, tikslus mokslinis pavadinimas; medžiagos, neturinčios tarptautinio bendrinio pavadinimo ar tikslaus mokslinio pavadinimo, turi būti apibūdinamos pagal kilmę ir paruošimo būdą, reikalui esant aprašymą papildant kitais svarbiais duomenimis,
- dažikliai apibūdinami „E“ kodu, dažikliams priskirtu 1997 m. gruodžio 12 d. Tarybos direktyva 78/25/EEB dėl valstybių narių įstatymų, susijusių su dažikliais, kurių gali būti dedama į vaistus, suderinimo ⁽¹⁾.

3. Kiekybinė sudėtis

- 3.1. Pateikiant visų vaisto veikliųjų sudedamųjų dalių kiekybinę sudėtį, priklausomai nuo farmacinės formos, būtina nurodyti kiekvienos iš veikliųjų medžiagų masę arba biologinio veikimo vienetų skaičių matavimo vienetu arba masės ar tūrio vienetu.

Biologinio veikimo vienetų skaičius naudojamas medžiagoms, kurių negalima apibūdinti chemiškai. Jei įmanoma, naudojamas Pasaulio sveikatos organizacijos nustatytas tarptautinis biologinis vienetas. Jei jo nėra, biologinio veikimo vienetai išreiškiami tokiu būdu, kad nekiltų abejonių dėl medžiagos veiklumo.

Kai įmanoma, turi būti nurodomas biologinis veiklumas masės ar tūrio vienetu.

Papildomai turi būti pateikiama tokia informacija:

- aprašant injekcinius preparatus, turi būti nurodyta kiekvienos iš veikliųjų medžiagų masė ar biologinio veikimo vienetai pirminės pakuotės tūryje, atsižvelgiant į tinkamą vartoti tūrį po atskiedimo,
 - aprašant vaistus, skiriamus lašais, turi būti nurodyta kiekvienos iš veikliųjų medžiagų masė ar biologinio veikimo vienetai lašų kiekyje, atitinkančiame 1 ml ar 1 g preparato,
 - aprašant sirupus, emulsijas, granuliu pavidalo preparatus ir kitas vaistų formas, skiriamas matuojamais kiekiais, turi būti nurodyta kiekvienos iš veikliųjų medžiagų masė ar biologinio veikimo vienetai matuojamame kiekyje.
- 3.2. Veikliųjų medžiagų, esančių mišiniuose ir dariniuose, kiekybinė sudėtis turi būti išreikšta jų bendra mase ir, jei būtina ar tinkama, – veikliojo prado (ar pradų) molekulės mase.
- 3.3. Vaistų, kuriuose yra veikliųjų medžiagų, pirmą kartą registruojamų kurioje nors valstybėje narėje ir esančių druskos ar hidrato pavidalo, kiekybinė sudėtis visuomet turi būti išreikšta molekulėje esančio veikliojo organizmo (ar organizmų) mase. Visų kitų vėliau valstybėse narėse įregistruojamų vaistų tos pačios veikliosios medžiagos kiekybinė sudėtis turi būti išreikšta tuo pačiu būdu.

4. Vaisto kūrimas

Būtina pateikti paaiškinimą, kodėl pasirinktos būtent tokios galutinio produkto sudedamosios dalys, vaisto forma, pakuotė ir pagalbinių medžiagų funkcijos. Paaiškinimas grindžiamas farmacijos raidos moksliniais duomenimis. Taip pat turi būti nurodytas perteklius ir jo pateisinimas.

B. GAMYBOS BŪDO APRAŠYMAS

Gamybos būdo aprašymas, pridedamas prie paraiškos dėl leidimo prekiauti vadovaujantis 12 straipsnio 3 dalies d punktu, turi būti toks, kad suteiktų pakankamai informacijos apie atliktas operacijas.

Aprašyme būtinai turi būti:

- tiek užsiminta apie įvairius gamybos etapus, kad būtų galima įvertinti, ar vaisto formos gamybos procesai nesukelia neįgiamų vaisto sudedamųjų dalių pokyčių,
- visa ta informacija, iš kurios būtų galima spręsti apie galutinio produkto homogeniškumą, jei jis gaminamas nenutrūkstamu procesu,
- tikrasis gamybos receptas, nurodant visų naudojamų medžiagų kiekybinę sudėtį; pagalbinių medžiagų kiekiai tam tikrais atvejais, jei to reikia dėl vaisto formos gamybos būdo, gali būti nurodyti apytikriai; turi būti paminėtos gamyboje išnykstančios medžiagos; taip pat būtina paminėti ir pateisinti bet kokią perteklių,

⁽¹⁾ OL L 11, 1978 I 14, p. 18. Direktyva su paskutiniais pakeitimais, padarytais Stojimo aktu.

- trumpai apibūdintos gamybos stadijos, kurių metu imami ir tiriama kontroliniai mėginiai, jei kartu su paraiška pateikiamuose dokumentuose nurodyta, kad tokie tyrimai būtini galutinio produkto kokybei kontroliuoti,
- gamybos proceso patikimumo tyrimo duomenys, kai taikomas nestandartinis gamybos būdas arba tai ypač svarbu produktui,
- sterilių produktų sterilizavimo proceso duomenys ir (arba) naudojamos aseptinės procedūros.

C. PRADINIŲ VAISTINIŲ MEDŽIAGŲ KONTROLĖ

1. Šioje pastraipoje sąvoka „pradinės vaistinės medžiagos“ – tai vaisto ir, jei būtina, jo pakuotės sudedamosios dalys, kaip tai nurodyta A skyriaus 1 punkte.

Tais atvejais, kai:

- veikia medžiaga neaprašyta Europos farmakopėjoje ar valstybės narės farmakopėjoje,
- veikia medžiaga aprašyta Europos farmakopėjoje ar valstybės narės farmakopėjoje, bet pagaminta tokiu būdu, dėl kurio gali atsirasti tokių priemaišų, kurių nėra minėtų farmakopėjų straipsniuose ir kurioms straipsnis netinka pakankamai kokybės kontrolei atlikti,

ir veikliosios medžiagos gamintojas yra kitas asmuo, negu pareiškėjas, veikliosios medžiagos gamintojas gali parengti išsamų gamybos būdo, kokybės kontrolės gamyboje ir gamybos proceso patikimumo aprašymą, pateikiamą tiesiai kompetentingai institucijai. Šiuo atveju gamintojas vis dėlto turi pateikti pareiškėjui visus tuos duomenis, kurie būtini pastarajam priiimant atsakomybę dėl vaisto. Gamintojas turi raštu patvirtinti pareiškėjui, kad užtikrins gamybos partijų vienodumą, nekeis gamybos proceso ar specifikacijų apie tai neprašęs pareiškėjui. Dėl tokių pakeitimų kompetentingai institucijai turi būti pateiktas paraiška, papildomi dokumentai ir išsami informacija.

Išsamioje informacijoje ir dokumentuose, pridedamuose prie paraiškos dėl leidimo prekiauti vadovaujantis 12 straipsnio 3 dalies i ir j punktais ir 13 straipsnio 1 dalimi, turi būti visų naudotų sudedamųjų dalių kokybės kontrolės tyrimų, visų pirma įskaitant veikliųjų medžiagų partijų patikrinimus, rezultatai. Šie rezultatai pateikiami toliau išdėstyta tvarka.

1.1. *Farmakopėjoje aprašytos pradinės vaistinės medžiagos*

Europos farmakopėjos straipsniai turi būti taikomi visoms joje aprašytoms pradinėms vaistinėms medžiagoms.

Valstybės narės gali reikalauti, kad gaminant produktus jų teritorijose, būtų laikomasi atitinkamos nacionalinės farmakopėjos reikalavimų.

Laikoma, kad sudedamosios dalys, atitinkančios Europos farmakopėjos ar kurios nors valstybės narės farmakopėjos reikalavimus, visiškai atitinka 12 straipsnio 3 dalies i punkto nuostatas. Šiuo atveju tyrimų būdų aprašymas gali būti pakeistas išsamia nuoroda į atitinkamą farmakopėją.

Tačiau kai Europos farmakopėjoje ar valstybės narės farmakopėjoje aprašyta pradinė vaistinė medžiaga pagaminama tokiu būdu, dėl kurio gali atsirasti tokių priemaišų, kurių kokybės kontrolei atlikti straipsnis nėra tinkamas, būtina paskelbti apie šias priemaišas ir didžiausius leistinus jų kiekius bei aprašyti tinkamą tyrimų tvarką.

Dažkliai visais atvejais turi atitikti Tarybos direktyvos 78/25/EEB reikalavimus.

Įprastiniai kiekvienos pradinės vaistinės medžiagos partijos patikrinimai privalo būti atliekami taip, kaip tai nurodyta paraiškoje dėl leidimo prekiauti. Jei atliekami kitokie negu numatyta farmakopėjoje patikrinimai, būtina pateikti papildomų įrodymų, kad pradinės vaistinės medžiagos atitinka farmakopėjos kokybės reikalavimus.

Tais atvejais, kai Europos farmakopėjoje ar valstybės narės nacionalinėje farmakopėjoje esantis išsamus aprašymas nėra pakankamas medžiagos kokybei užtikrinti, kompetentinga institucija gali pareikalauti, kad leidimo prekiauti turėtojas pateiktų tinkamesnius išsamius aprašymus.

Apie tai kompetentingos institucijos praneša institucijai, atsakingai už farmakopėją. Leidimo prekiauti turėtojas praneša institucijoms, atsakingoms už tą farmakopėją, apie įtariamą nepakankamumą ir taikomas papildomas specifikacijas.

Tais atvejais, kai pradinė vaistinė medžiaga nėra aprašyta nei Europos farmakopėjoje, nei valstybės narės farmakopėjoje, gali būti nuspręsta taikyti trečiosios šalies farmakopėjos straipsnį. Tokiais atvejais pareiškėjas turi pateikti straipsnio kopiją ir, jei būtina, straipsnyje aprašytų tyrimo būdų patikimumo įrodymą bei prirėkus – vertimą.

1.2. *Farmakopėjoje neaprašytos pradinės vaistinės medžiagos*

Sudedamosios dalys, kurių aprašymo nėra farmakopėjoje, turi būti aprašytos tokio turinio straipsniu:

- a) medžiagos pavadinimas pagal A antraštinės dalies 2 punkto reikalavimus, kartu pateikiant prekybinio arba mokslinio pavadinimo sinonimą;
- b) medžiagos apibrėžimas, sudarytas taip, kaip Europos farmakopėjoje esantys apibrėžimai, kartu pridant būtiną pagrįstą paaiškinimą, pirmiausia ir, jei reikia, – dėl molekulinės sandaros; be to, jei to reikia, turi būti nurodytas sintezės būdas. Tais atvejais, kai medžiagos gali būti aprašytos jų gamybos būdu, aprašymas turi būti pakankamai išsamus, kad apibūdintų medžiagą, kuri yra stabili savo sudėtimi ir savo poveikiu;
- c) identifikavimo metodai gali būti aprašyti metodikos, naudotos gaminant medžiagą, ir įprastinių tyrimų, kurie bus atliekami, forma;
- d) grynumo tyrimai turi būti aprašyti įvertinant bendrą numanomų priemonių dalį, ypač tų, kurios gali turėti žalingą poveikį, ir, jei būtina, tų, kurios paraiškoje minimų medžiagų derinyje gali padaryti neigiamą poveikį vaisto stabilumui arba iškreipti analizės rezultatus;
- e) sudėtinėms gyvūninės ir augalinės kilmės medžiagoms turi būti išskirti atvejai, kai, siekiant nustatyti farmakologinius poveikius, reikia atlikti cheminę, fizikinę ir biologinę pagrindinių sudedamųjų dalių kontrolę, ir atvejai, kai sudedamosiose dalyse yra viena ar kelios panašaus aktyvumo elementų grupės, dėl kurių gali būti priimtinas visuminės kiekybinės analizės būdas;
- f) kai naudojamos gyvūninės kilmės medžiagos, turi būti aprašytos priemonės, užtikrinančios, kad nėra potencialiai patogeniškų veiksnių;
- g) specialiosios atsargumo priemonės, kurios gali būti būtinos sandėliuojant pradines vaistines medžiagas ir, jei būtina, turi būti nurodytas iki pakartotinio patikrinimo leidžiamas ilgiausias sandėliavimo laikas.

1.3. *Fizikinės ir cheminės savybės, galinčios padaryti įtaką biotinkamumui*

Jeigu vaisto biotinkamumas priklauso nuo veikliųjų medžiagų, tokiais atvejais, nepriklausomai nuo to, ar šios medžiagos aprašytos farmakopėjoje ar ne, apie jas turi būti pateikta tokia informacija:

- kristalinė forma ir tirpumo koeficientas,
- jei reikia, dalelių dydis po pulverizacijos,
- solvatacijos būvis,
- pasiskirstymo riebaluose (vandenyje) koeficientas ⁽¹⁾.

Pirmųjų trijų įtraukų nuostatos netaikomos medžiagoms, naudojamoms tirpalo pavidalu.

2. Kai veterinariniams vaistams gaminti naudojamos pradinės vaistinės medžiagos, gautos iš mikroorganizmų, ar gyvūninės kilmės audinių, žmonių ar gyvūnų ląstelių (įskaitant kraują), biotechnologinių ląstelių darinų, turi būti aprašyta ir dokumentuota pradinių vaistinių medžiagų kilmė ir istorija.

Pradinių vaistinių medžiagų aprašyme apibūdinama gamybos strategija, valymo (inaktyvavimo) būdai ir jų pagrindimas bei viso proceso kontrolės tvarka, užtikrinanti galutinio produkto kokybę, jo saugą ir vienodumą.

- 2.1. Naudojant ląstelių bankus, turi būti įrodyta, kad, medžiagoms perėjus iš vieno būvio į kitą, ląstelių savybės išlieka nepakitusios.

⁽¹⁾ Kompetentingos institucijos gali reikalauti pK/pH reikšmių, nutarusios, kad šie duomenys reikalingi.

- 2.2. Sėklinės medžiagos, ląstelių bankai, serumų fondai, kitos biologinės kilmės medžiagos ir, jei įmanoma, pradinės vaistinės medžiagos, iš kurių gaunami minėti produktai, turi būti ištirti dėl atsitiktinių veiksmų buvimo.

Jei potencialiai patogeniškų atsitiktinių veiksmų buvimas yra neišvengiamas, medžiaga turi būti naudojama tik tais atvejais, jei toliau ją apdorojant pašalinami (inaktyvuojami) minėti veiksniai. Tai turi būti patvirtinta.

D. KONKREČIOS PRIEMONĖS DĖL GYVŪNŲ SPONGIFORMINĖS ENCEFALOPATIJOS PERDAVIMO RIZIKOS MAŽINIMO

Pareiškėjas turi akivaizdžiai įrodyti, kad veterinarinis vaistas pagamintas laikantis „Gairių dėl gyvūnų spongiforminės encefalopatijos veiksmų perdavimo per veterinarinius vaistus rizikos sumažinimo iki minimumo“ ir vėlesnių jų patikrinimų, kurias Europos Komisija paskelbė „Vaistų reguliavimo Europos bendrijoje taisyklių“ 7 tome.

E. KONTROLINIAI PATIKRINIMAI GAMYBOS PROCESO METU

Paraiškoje, parengtoje vadovaujantis 12 straipsnio 3 dalies i ir j punktais ir 13 straipsnio 1 dalimi, ir prie jos pridedamuose dokumentuose bei duomenyse turi būti išsamiai aprašyti produkto kontroliniai patikrinimai, kurie gali būti atliekami gamybos proceso metu ir kurių tikslas – užtikrinti produkto techninių charakteristikų ir gamybos proceso nuoseklumą.

Šie patikrinimai yra būtini, siekiant užtikrinti, kad vaistas atitiktų sudėties receptą tais atvejais, kai išimties tvarka galutiniam produktui patikrinti pareiškėjas siūlo analitinį būdą, kurį taikant nėra atliekama visų veikliųjų medžiagų (arba visų pagalbinių sudedamųjų dalių, kurioms keliami tokie pat, kaip veikliosioms medžiagoms, reikalavimai) kiekybinė analizė.

Tokia tvarka taikoma ir tada, kai galutinio produkto kokybės kontrolė priklauso nuo gamybos metu atliekamų kokybės patikrinimų, ypač jei medžiaga iš esmės aprašoma gamybos būdu.

F. GALUTINIO PRODUKTO PATIKRINIMAI

1. Galutinio produkto patikra ir produkto partijų patikra – tai visų farmacinių formų vienetų, pagamintų iš tokio pat pradinių vaistinių medžiagų kiekio, ir praėjusių tas pačias gamybos ir (arba) sterilizavimo operacijas, o nepertraukiamo gamybos proceso atveju – visų farmacinių formų vienetų, pagamintų per tą patį laiką, patikrinimas.

Paraiškoje dėl leidimo prekiauti turi būti nurodyti patikrinimai, kurie nuolat atliekami su kiekviena galutinio produkto partija. Nurodomi ne nuolat atliekami patikrinimai ir jų dažnumas. Be to, turi būti nurodyti jų atlikimo terminai.

Pagal 12 straipsnio 3 dalies i ir j punktų ir 13 straipsnio 1 dalies reikalavimus parengtoje paraiškoje ir prie jos pridedamuose dokumentuose ir duomenyse turi būti smulkiai aprašyti galutinio produkto kokybės patikrinimai jo išleidimo metu. Aprašymas turi būti parengtas pagal toliau nurodytus reikalavimus.

Europos farmakopėjos arba, jos nesant, valstybės narės farmakopėjos bendrųjų straipsnių nuostatos turi būti taikomos visiems jose aprašytiems produktams.

Jei naudojamos kitos, negu Europos farmakopėjos arba, jos nesant, valstybės narės nacionalinės farmakopėjos bendruosiuose straipsniuose minėtos procedūros ir apribojimai, turi būti pateiktas įrodymas, kad pagal šiuos straipsnius patikrintas galutinis produktas atitiks vaistui keliamus farmakopėjos reikalavimus.

1.1. Bendrosios galutinio produkto savybės

Į galutinio produkto patikrinimų sąrašą visada turi būti įtraukti bendrųjų produkto savybių patikrinimai. Jei reikia, tokie patikrinimai turi būti: mechaniniai, fizikiniai ir mikrobiologiniai, t. y. dėl vidutinės masės ir didžiausių nukrypimų, dėl organoleptinių savybių, dėl fizinių savybių (tankumo, pH, lūžio indekso ir kt.). Kiekvienu atveju pareiškėjas turi nurodyti kiekvienos iš minėtų savybių standartus ir nuokrypių ribas.

Patikrinimų sąlygos ir, jei reikia, – naudojami įrenginiai (aparatura) ir standartai turi būti labai išsamiai aprašyti, jei jų aprašymo nėra Europos farmakopėje ar valstybės narės farmakopėje. Tokios taisyklės galioja ir tada, kai šiose farmakopėjose aprašyti metodai nėra taikomi.

Be to, kietojo pavidalo vaistams, skiriamiems per burną, turi būti atlikti *in vitro* tyrimai dėl veikliosios medžiagos ar medžiagų atpalaidavimo ar skaidymosi laipsnio. Jei valstybės narės kompetentinga institucija laiko būtinu, šie tyrimai turi būti atlikti ir tais atvejais, kai vaistai skiriami vartoti kitokiu būdu.

1.2. Veikliosios medžiagos (-ų) identifikavimas ir kiekybinė analizė

Veikliosios medžiagos (-ų) atpažinimas ir kiekybinė analizė turi būti atlikta arba paėmus tipinį ėminį iš produktų partijos, arba atskirai analizuojant dozavimo vienetų skaičių.

Didžiausias veikliosios medžiagos kiekio galutiniame produkte nuokrypis gamybos metu neturi būti didesnis (arba mažesnis) kaip 5 %, išskyrus pateisinamus atvejus.

Vadovaudamasis stabilumo patikrinimais, gamintojas privalo pasiūlyti ir pagrįsti didžiausias priimtinas galutinio produkto veikliosios medžiagos leistinių nuokrypių ribas iki siūlomo produkto laikymo termino pabaigos.

Tam tikrais išskirtiniais ypač sudėtingų mikstūrų atvejais, kai veikliųjų medžiagų yra labai daug ar jų kiekiai yra labai maži, ir dėl to sunku atlikti būtiną kiekvienos vaistų partijos tyrimą, galutinio produkto veikliosios medžiagos ar veikliųjų medžiagų kiekybinė analizė gali būti neatliekama su ta sąlyga, jei tokia kiekybinė analizė bus atlikta gamybos proceso metu. Ši išimtis negali būti taikoma apibūdinant medžiagas. Toks supaprastintas būdas turi būti papildytas kiekybiniu įvertinimu, suteikiančiu kompetentingai institucijai informaciją apie vaisto atitikimą specifikacijai po to, kai vaistas buvo pateiktas į rinką.

Biologinė kiekybinė *in vivo* ar *in vitro* analizė yra privaloma, kai fizikiniai ir cheminiai būdai negali suteikti pakankamai duomenų apie produkto kokybę. Jei įmanoma, tokioje kiekybinėje analizėje turi būti nurodyti šaltiniai ir statistinės analizės pasikliautinųjų režių skaičiavimo būdai. Kai tokių galutinio produkto patikrinimų atlikti neįmanoma, juos būtina atlikti kiek galima vėlesnėje gamybos proceso stadijoje.

Jei iš išsamios informacijos, nurodytos B skirsnyje, matyti, kad gaminant vaistą naudojamas žymus veikliosios medžiagos perteklius, jei reikia, į galutinio produkto kontrolės patikrinimų aprašymą būtina įtraukti cheminių ir, jei būtina, toksikologinių-farmakologinių šios medžiagos pokyčių tyrimus bei produktų pablogėjimo apibūdinimą ir (arba) kiekybinę analizę.

1.3. Pagalbinių komponentų identifikavimas ir kiekybinės sudėties analizė

Jei būtina, atliekami bent pagalbinių komponentų identifikavimo patikrinimai.

Siūloma dažiklių buvimo patikrinimo tvarka privalo užtikrinti, kad būtų galima nustatyti medžiagas, išvardytas Direktyvos 78/25/EEB priede.

Be to, privaloma atlikti maksimalaus ir minimalaus konservantų kiekio patikrinimus bei maksimalaus ir minimalaus visų kitų komponentų, galinčių nepalankiai veikti fiziologines funkcijas, kiekio patikrinimus. Maksimalaus ir minimalaus pagalbines medžiagas kiekio patikrinimai yra būtini, jei ta medžiaga gali nepalankiai paveikti veikliosios medžiagos biologinį įsisavinamumą ir jei biologinio įsisavinamumo negarantuoja kiti tinkami patikrinimai.

1.4. Saugos patikrinimai

Be toksinių-farmakologinių patikrinimų, pateikiamų kartu su paraiška dėl leidimo prekiauti, analitinėje informacijoje visais atvejais turi būti pateikta informacija apie saugos – sterilumo, bakterinio endotoksino, pirogeniškumo ir gyvūno vietinės tolerancijos – patikrinimo duomenis, jei tik tokie įprastiniai patikrinimai yra privalomi vaisto kokybei patvirtinti.

G. STABILUMO PATIKRINIMAI

Paraiška, parengta vadovaujantis 12 straipsnio 3 dalies f ir i punktais, bei prie jos pridedami dokumentai bei duomenys pateikiami pagal šiuos reikalavimus.

Turi būti aprašyti tyrimai, pagal kuriuos nustatytas siūlomas vaisto tinkamumo laikas, rekomenduojamos laikymo sąlygos ir pareiškėjo nustatytos siūlomos nuorodos dėl veiksmų pasibaigus tinkamumo laikui.

Vaistiniams premiksams kaip būtina sąlyga turi būti pateikta informacija apie vaistinių pašarų, pagamintų iš minėtų vaistinių premiksų pagal rekomenduojamas naudojimo instrukcijas, tinkamumo laiką rekomenduojamomis vartojimo sąlygomis.

Tais atvejais, kai prieš vartojimą reikia atskiesti galutinį produktą, būtina nurodyti ištirpinto produkto tinkamumo laiką, patvirtinant juos tinkamais stabilumo duomenimis.

Tais atvejais, kai viename buteliuke yra daug vaisto dozių, būtina pateikti patvirtinimą apie tinkamumo laiką pirmą kartą atkimšus.

Jei galutinis produktas gali gesti, pareiškėjas privalo tai nurodyti ir pateikti gedimo produktų apibūdinimą ir analizės būdus.

Išvados turi būti pateikti analizės rezultatai, patvirtinantys siūlomą tinkamumo laiką rekomenduojamomis laikymo sąlygomis ir galutinio produkto ypatybes pasibaigus jo tinkamumo laikui rekomenduojamomis laikymo sąlygomis.

Turi būti nurodytas didžiausias leistinas gedimo produktų lygis tinkamumo laiko pabaigoje.

Turi būti pateikti duomenys apie produkto ir pakuotės sąveiką visais atvejais, kai tokio pobūdžio riziką galima numatyti, ypač jei kalbama apie injekcinius produktus ar vidiniam vartojimui skirtus aerozolius.

3 DALIS

Saugos ir likučių kiekių tyrimai

Paraiška, parengta pagal 12 straipsnio 3 dalies j punkto ir 13 straipsnio 1 dalies reikalavimus, ir prie jos pridedami dokumentai bei duomenys turi būti pateikti pagal šiuos reikalavimus.

Valstybės narės užtikrina, kad tyrimai yra atliekami pagal geros laboratorinės praktikos nuostatas, išdėstytas 1986 m. gruodžio 18 d. Tarybos direktyvoje 87/18/EEB dėl įstatymų, norminių teisės aktų bei administracinių nuostatų, susijusių su geros laboratorinės praktikos principų taikymu bei jų taikymo cheminių medžiagų tyrimams patikrinimu, suderinimo ⁽¹⁾ ir 1988 m. birželio 9 d. Tarybos direktyva 88/320/EEB dėl geros laboratorinės praktikos (GLP) kontrolės ir įvertinimo ⁽²⁾.

A. SAUGOS TYRIMAI

I skyrius

Tyrimų atlikimas

1. Įžanga

Saugos dokumentai turi parodyti:

- 1) galimą vaisto toksiškumą ir jo pavojingą ar nepageidaujamą poveikį gyvūnui, galinčius atsirasti numatytomis vartojimo sąlygomis. Visa tai turi būti įvertinta patologijos sunkumo atžvilgiu;
- 2) galimą nepageidaujamą veterinarinio vaisto likučių ar medžiagų, kurių per pašarus gavo gyvūnai, poveikį bei kliūtis, kurias šie likučiai gali sukelti gaminant pašarus pramoniniu būdu;
- 3) galimą riziką dėl žmogaus sąlyčio su vaistu, pavyzdžiui, duodant veterinarinį vaistą gyvūnui;
- 4) galimą neigiamą poveikį aplinkai, susijusį su vaisto vartojimu.

Visi pateiktieji rezultatai turi būti patikimi ir pagrįsti. Jei įmanoma, kuriant eksperimentinius metodus ir įvertinant rezultatus, turi būti naudojamos matematinės ir statistinės procedūros. Be to, gydytojai praktikai turi gauti informaciją apie produkto terapinę galią ir apie su jo vartojimu susijusius pavojus.

Kai kuriais atvejais gali prireikti ištirti pirminio junginio metabolitus, jei jie palieka likučių.

Pirmą kartą farmacijos praktikoje naudojama pagalbinė medžiaga turi būti laikoma veikliąja medžiaga.

⁽¹⁾ OL L 15, 1987 1 17, p. 29. Direktyva su paskutiniais pakeitimais, padarytais Komisijos direktyva 1999/11/EB (OL L 77, 1999 3 23, p. 8).

⁽²⁾ OL L 145, 1988 6 11, p. 35. Direktyva su paskutiniais pakeitimais, padarytais Komisijos sprendimu 1999/12/EB (OL L 77, 1999 3 23, p. 22).

2. Farmakologija

Farmakologiniai tyrimai yra ypač svarbūs aiškinant vaisto terapinio poveikio mechanizmą ir todėl į 4 dalį turėtų būti įtraukti tyrimai, atliekami su eksperimentinėmis ir tikslinėmis gyvūnų rūšimis.

Be to, farmakologiniai tyrimai gali padėti suprasti toksikologinius reiškinius. Vertinant vaisto saugą, jei vaistas veikia farmakologiškai, nesukeldamas toksinių reakcijų, arba mažesnės, negu numatyta, vaisto dozės sukelti toksines reakcijas, į šiuos farmakologinio poveikio atvejus turi būti atsižvelgiama.

Todėl vaisto saugos dokumentuose pirmiausia turi būti pateikiama išsami informacija apie atliktus bandymus su laboratoriniais gyvūnais ir visa kita svarbi informacija, užfiksuota klinikinių tyrimų su tiksliniu gyvūnu metu.

3. Toksikologija

3.1. Vienkartinės dozės toksiškumas

Vienkartinės dozės toksiškumo tyrimai gali būti atliekami, siekiant numatyti:

- galimą stipraus perdozavimo poveikį tikslinėms rūšims,
- galimą poveikį atsitiktinai paskyrus žmogui,
- pakartotinės dozės tyrimams naudingas dozes.

Vienkartinės dozės toksiškumo tyrimai turėtų atskleisti stipraus medžiagos toksiškumo poveikį, jo pradžios ir remisijos laiką.

Tyrimai turėtų būti atlikti mažiausiai su dviem žinduolių rūšimis. Jei tinka, viena žinduolių rūšis gali būti pakeista ta gyvūnų rūšimi, kuriai numatytas vaistas. Paprastai turėtų būti ištirti ne mažiau kaip du skirtingi vaistų įvedimo būdai. Vienas iš jų gali būti toks pat arba panašus į siūlomą tikslinę rūšį. Jei numatyta, kad nesisaugodamas vaistų vartotojas gali gauti nemažą vaisto kiekį, pvz., įkvėpdamas ar per kontaktą su oda, tokie būdai irgi turi būti ištirti.

Siekiant sumažinti naudojamų gyvūnų skaičių ir jų kančias, nuolat kuriami nauji vienkartinės dozės toksiškumo tyrimo būdai. Jei tyrimai atlikti vadovaujantis nauja tvarka ir yra tinkamai pagrįsti, jie yra priimtini, kaip ir tyrimai, atlikti pagal nusistovėjusias ir tarptautiniu mastu pripažintas gaires.

3.2. Pakartotinės dozės toksiškumas

Pakartotinės dozės toksiškumo tyrimai skirti atskleisti tuos fiziologinius ir (arba) patologinius pokyčius, kuriuos sukelia pakartotinis veikliosios medžiagos ar veikliųjų medžiagų derinio gavimas tikrinimo metu, bei apibrėžti, kaip tie pokyčiai susiję su dozavimu. Tuo atveju, kai medžiagos ar vaistai numatyti tik ne maistui auginamiems gyvūnams, paprastai pakanka pakartotinės dozės toksiškumo tyrimo su viena eksperimentinių gyvūnų rūšimi. Šiuos tyrimus galima pakeisti tyrimais, atliekamais su tiksliniu gyvūnu. Vaistų vartojimo dažnumas ir būdas bei tyrimų trukmė pasirenkamos, atsižvelgiant į siūlomas klinikinio vartojimo sąlygas. Tyrėjas turi pagrįsti bandymų trukmę ir pasirinktas dozes.

Tais atvejais, kai medžiagos ar vaistai skirti maistui auginamiems gyvūnams, tyrimai turi būti atlikti ne mažiau kaip su dviem gyvūnų rūšimis, iš kurių viena turėtų būti ne graužikas. Tyrėjas turi motyvuoti rūšių pasirinkimą, atsižvelgdamas į turimas žinias apie produkto sukeltą metabolizmą gyvūnams ir žmonėms. Tiriama medžiaga turi būti duodama per burną. Tyrimų trukmė turi būti ne trumpesnė kaip 90 dienų. Tyrėjas turi aiškiai apibūdinti ir pagrįsti vaisto davimo metodo ir dažnumo pasirinkimą bei tyrimų trukmę.

Maksimali dozė turi būti tokia, kad išryškintų kenksmingą poveikį. Mažiausia skiriama dozė neturėtų sukelti jokių toksiškumo požymių.

Toksinio poveikio įvertinimas grindžiamas elgsenos ir augimo stebėjimais, hematologiniais ir fiziologiniais tyrimais, ypač su tais, kurie susiję su ekskreciniais organais, skrodimo ataskaitomis su papildomais ląstelių tyrimo duomenimis. Tyrimų rūšies ir pobūdžio pasirinkimas priklauso nuo tiriamos gyvūnų rūšies ir to meto mokslo lygio.

Tuo atveju, kai naudojami nauji žinomų medžiagų, iširtų vadovaujantis šia direktyva, deriniai, pakartotinės dozės tyrimus tyrinėtojas gali nežymiai pakeisti, nurodydamas tokių pakeitimų priežastis. Pakeitimų negalima daryti, jei toksiškumo tyrimai parodė sustiprėjusio ar naujo toksinio poveikio pasireiškimo faktų. Taip pat reikia pateikti išsamius duomenis apie netikėtus fiziologinius pokyčius.

3.3. Tikslinių gyvūnų rūšių vaisto toleravimas

Pagal 4 dalies I skyriaus B skirsnio reikalavimus atlikus tyrimus su tikslinėmis gyvūnų rūšimis ir pastebėjus vaisto netoleravimo reiškinius, pastaruosius būtina smulkiai aprašyti. Turėtų būti identifikuoti tyrimai ir dozės, kada ir kokioms veislėms bei rūšims pasireiškė netoleravimas. Be to, turėtų būti pateikta duomenų apie netikėtus fiziologinius pokyčius.

3.4. Toksiškumas, turintis įtakos reprodukcijai, įskaitant teratogeniškumą

3.4.1. Poveikio reprodukcijai tyrimai

Šių tyrimų tikslas – nustatyti dėl tiriamo vaisto ar medžiagos vartojimo žalingo poveikio atsiradusį galimą palikuonių vyriškosios ar moteriškosios reprodukcijos funkcijos pablogėjimą.

Tuo atveju, kai medžiagos ar vaistai skirti vartoti ne maistui auginamiems gyvūnams, poveikio reprodukcijai tyrimai turi būti atlikti bent su dviem vienos gyvūnų rūšies, paprastai graužikų, kartomis. Tiriama medžiaga ar produktas turi būti skiriamas vyriškosios ir moteriškosios lyties gyvūnams tinkamu laiku prieš sukergimą. Vaistas duodamas tol, kol nujunkoma F2 karta. Turi būti naudojamos ne mažiau kaip trijų dydžių dozės. Maksimali dozė turi būti tokia, kad išryškintų kenksmingą poveikį. Mažiausia skiriama dozė neturėtų sukelti jokių toksiškumo požymių.

Poveikio reprodukcijai vertinimas turi būti grindžiamas vislumu, nėštumu ir elgsena motinystės laikotarpiu; F1 palikuonių žindymu, augimu ir vystymusi nuo apvaisinimo iki brandos; F2 palikuonių vystymusi iki nujunkymo.

3.4.2. Embriotoksinio/fetotoksinio poveikio tyrimai, įskaitant teratogeniškumą

Tais atvejais, kai medžiagos ar vaistai skiriami maistui auginamiems gyvūnams, turi būti atliekami embriotoksinio/fetotoksinio poveikio, įskaitant teratogeniškumą, tyrimai. Šie tyrimai turi būti atlikti su ne mažiau kaip dviem žinduolių rūšimis, paprastai su graužikais ir triušiais. Tyrimo išsamumas (gyvūnų skaičius, dozės, vaisto davimo laikas ir rezultatų vertinimo kriterijai) priklauso nuo mokslo pažangos lygio paraiškos padavimo metu ir nuo rezultatų statistinio reikšmingumo lygio. Graužikų tyrimai gali būti derinami su poveikio reprodukcijai tyrimais.

Tais atvejais, kai medžiagos ar vaistai nėra skirti maistui auginamiems gyvūnams, embriotoksinio/fetotoksinio poveikio, įskaitant teratogeniškumą, tyrimai turi būti atlikti ne mažiau kaip su viena gyvūnų rūšimi, o pastaroji gali būti tikslinė rūšis, jei produktas skiriamas veisliniams gyvūnams.

3.5. Mutageniškumas

Mutageniškumo tyrimai skirti įvertinti, ar medžiagos gali sukelti ląstelių genetinių medžiagų paveldimų pokyčių.

Privaloma įvertinti visų naujų veterinariniams vaistams skirtų medžiagų mutageniškumo savybes.

Tyrimų kiekis ir rūšys bei rezultatų vertinimo kriterijai priklauso nuo mokslo pažangos lygio paraiškos padavimo metu.

3.6. Kancerogeniškumas

Paprastai reikalaujama, kad ilgalaikiai gyvūnų kancerogeniškumo tyrimai būtų atlikti su tomis medžiagomis, su kuriomis kontaktuoja žmogus:

- su medžiagomis, kurių cheminė sudėtis artima jau žinomų kancerogenų sudėčiai,
- su medžiagomis, kurioms mutageniškumo tyrimų metu nustatytas galimas kancerogeninis poveikis,
- su medžiagomis, kurios turėjo įtartinų požymių tiriant jų toksiškumą.

Projektuojant kancerogeniškumo tyrimus ir vertinant šių tyrimų rezultatus, turi būti atsižvelgiama į paraiškos pateikimo metu esantį mokslo pažangos lygį.

3.7. Išimtys

Kai vaistas skiriamas lokaliai vartojimui tikslinėms gyvūnų rūšims, turi būti nustatyta sisteminė rezorbcija. Jei įrodoma, kad sisteminė rezorbcija yra nežymi, pakartotinės dozės, toksiškumo, turinčio įtakos reprodukcijai, ir kancerogeniškumo tyrimų galima neatlikti, išskyrus atvejus, kai:

- pagal nustatytą vartojimo būdą numatyta, kad vaistas į gyvūno organizmą gali patekti ir oraliniu būdu,
- iš gydomo gyvūno vaistas gali patekti į maisto produktus (pvz., pašarų preparatai).

4. Kiti reikalavimai

4.1. Imunotoksiškumas

Jei, su gyvūnais atlikus pakartotinės dozės tyrimus, pastebėti specifiniai limfinių organų svorio ir (arba) histologiniai pokyčiai, limfinių audinių ląstelių, kaulų čiulpų ar periferinių leukocitų pokyčiai, tyrėjas apsvarsto būtinybę atlikti papildomus tyrimus dėl produkto poveikio imuninei sistemai.

Projektuojant tokius tyrimus ir vertinant jų rezultatus, turi būti atsižvelgiama į paraiškos pateikimo metu esantį mokslo pažangos lygį.

4.2. Mikrobiologinės likučių ypatybės

4.2.1. Galimas poveikis žmonių virškinimo traktui

Tyrimai dėl galimo antimikrobinių junginių likučių mikrobiologinio poveikio žmonių žarnyno florai turi būti atlikti, atsižvelgiant į paraiškos pateikimo metu esantį mokslo pažangos lygį.

4.2.2. Galimas poveikis mikroorganizmams, naudojamiems pramoninei maisto gamybai

Tam tikrais atvejais būtina atlikti tyrimus, nustatančius, ar likučiai sukelia kliūčių pramoninės maisto gamybos technologiniame procese.

4.3. Žmonių stebėjimai

Turi būti pateikiama informacija, parodanti, ar veterinarinio vaisto sudedamosios dalys yra vartojamos kaip vaistas žmonių gydymui. Jei taip yra, turėtų būti pateikta ataskaita apie pastebėtą poveikį (įskaitant nepalankias reakcijas) žmonėms ir to poveikio priežastis. Ataskaita turi būti tiek išsami, kiek gali būti svarbi veterinarinio vaisto įvertinimui, ir, jei reikia, atsižvelgiant į tyrimų rezultatus, pateiktus dokumentų bibliografijoje. Be to, turėtų būti nurodytos priežastys, jei veterinarinio vaisto sudedamosios dalys nebuvo naudotos ar jau nebenaudojamos kaip vaistas žmonėms.

5. Ekotoksiškumas

5.1. Veterinarinio vaisto ekotoksiškumo tyrimų tikslas – įvertinti galimą žalingą poveikį aplinkai, kurį sukelia vaisto vartojimas, ir numatyti būtinas tokiai rizikai sumažinti atsargumo priemones.

5.2. Veterinarinio vaisto ekotoksiškumo įvertinimas yra privalomas visoms paraiškoms dėl leidimo prekiauti veterinariniu vaistu, išskyrus paraiškas, pateikiamas pagal 12 straipsnio 3 dalies j punkto ir 13 straipsnio 1 dalies nuostatas.

5.3. Tokio pobūdžio vertinimas paprastai atliekamas dviem etapais.

Pirmiausia tyrėjas įvertina galimą produkto, jo veikliųjų medžiagų ar metabolitų sąlyčio su aplinka mastą, atsižvelgdamas į:

- tikslinę gyvūnų rūšį ir siūlomą vartojimo būdą (pavyzdžiui, individualus ar grupinis gyvūnų gydymas),
- naudojimo metodą, ypač galimą produkto tiesioginio poveikio ekologinėms sistemoms mastą,
- galimą produkto, jo veikliųjų medžiagų ar metabolitų ekskreciją į aplinką per tuos gyvūnus, kuriems buvo duoti vaistai; apie jų išlikimą tokiose išskyrose,
- nepanaudotų ar nereikalingų produktų sunaikinimą.

5.4. Antrajame etape, atsižvelgus į produkto sąlytį su aplinka ir turimą informaciją apie junginio, kuris buvo pastebėtas šia direktyva reikalaujamų patikrinimų ir tyrimų metu, fizikines bei chemines, farmakologines ir (arba) toksines savybes, tyrėjas numato, ar būtina atlikti tolesnius specialiuosius produkto poveikio tik ekosistemoms tyrimus.

5.5. Gali būti reikalaujama atlikti būdingus tyrimus dėl:

- išlikimo ir funkcionavimo dirvožemyje,
- išlikimo ir funkcionavimo vandenyje ir ore,
- poveikio vandens organizmams,
- poveikio kitiems, ne tiksliniams, organizmams.

Tokie tolesni tyrimai turi būti atlikti pagal patikrinimų tvarką, išdėstytą 1967 m. birželio 27 d. Tarybos direktyvos 67/548/EEB dėl įstatymų ir kitų teisės aktų, reglamentuojančių pavojingų medžiagų klasifikavimą, pakuojimą ir ženklavimą etiketėmis, suderinimo ⁽¹⁾ V priede, arba, jei šioje tvarkoje galutiniai tikslai nėra numatyti, atitinkamai vadovaujantis kita, tarptautiniu mastu pripažinta tvarka dėl veterinarinių vaistų, veikliųjų medžiagų ir (arba) išskiriamų metabolitų. Tyrimų skaičius ir rūšys bei jų vertinimo kriterijai priklauso nuo paraiškos padavimo metu esančio mokslo pažangos lygio.

II skyrius

Dokumentų ir išsamios informacijos pateikimas

Kaip ir kituose moksliniuose darbuose, saugos tyrimų dokumentuose turi būti:

- a) dalyką apibūrinanti įžanga, prie kurios pridedamos naudingos bibliografinės nuorodos;
- b) detali apžvelgiamos medžiagos identifikacija, įskaitant:
 - tarptautinį bendrinį pavadinimą (INN),
 - tarptautinį Grynosios ir taikomosios chemijos sąjungos pavadinimą (IUPAC),
 - *Chemical Abstract Service* (CAS) duomenų bazės numerį,
 - terapinę ir farmakologinę klasifikaciją,
 - sinonimus ir santrumpas,
 - struktūrinę formulę,
 - molekulinę formulę,
 - molekulinę masę,
 - švarumo laipsnį,
 - priemaišų kokybinę ir kiekybinę sudėtį.

⁽¹⁾ OL 196, 1967 8 16, p. 1. Direktyva su paskutiniais pakeitimais, padarytais Komisijos direktyva 2000/33/EB (OL L 136, 2000 6 8, p. 90).

- fizinių savybių aprašymą,
 - lydymosi temperatūrą,
 - virimo temperatūrą,
 - garų slėgį,
 - tirpumą vandenyje ir organiniuose tirpikliuose, išreiškiamą g/l, nurodant temperatūrą,
 - tankumą,
 - refrakcijos spektrą, rotaciją ir kt.;
- c) išsamus tyrimų protokolai, nurodantis priežastis, kodėl nebuvo atlikti pirmiau minimi tyrimai, naudotų būdų, aparatūros ir medžiagų aprašymas, išsami informacija apie gyvūnų rūšis, veislę ar padermę, vietą, kur gyvūnai buvo išgyti, jų skaičius ir laikymo bei šėrimo sąlygos, *inter alia*, nurodant, ar juose nėra specifinių patogenų (SPF);
- d) visi gauti rezultatai, nežiūrint į tai, ar jie palankūs ar ne. Pirminiai duomenys turėtų būti aprašyti pakankamai išsamiai, kad sudarytų galimybę rezultatus įvertinti kritiškai, nepriklausomai nuo autoriaus interpretacijos. Aiškinant duomenis, juos galima papildyti iliustracijomis;
- e) statistinė rezultatų analizė, jei tokios reikia pagal tyrimų programą, ir duomenų nuokrypiai;
- f) objektyvus gautų rezultatų aptarimas, leidžiantis padaryti išvadą dėl medžiagos saugos, saugos ribų tiriamuose gyvūnuose ir tikslinėse gyvūnų grupėse, galimo žalingo poveikio, vartojimo sričių, veikliosios dozės dydžių ir visų galimų nesuderinamumo atvejų;
- g) išsamus tyrimų rezultatų apie likučių kiekio maisto produktuose saugą ir šių rezultatų aktualumą, įvertinant galimus likučių rizikos veiksnius žmonėms, aprašymas ir kruopštus aptarimas. Aptarimo pabaigoje turi būti pateikti siūlymai, užtikrinantys kad, taikant tarptautiniu mastu pripažintus vertinimo kriterijus, nėra jokio pavojaus žmonėms, pavyzdžiui, nepastebėtas poveikio dydis gyvūnams, taip pat siūlymai dėl saugos veiksnio pasirinkimo ir leistinos paros dozės (ADI);
- h) išsamus rizikos veiksnių žmonėms, gaminantiems vaistus ar duodantiems juos gyvūnams, aptarimas, kurio pabaigoje turi būti nurodomos atitinkamos priemonės šiai rizikai sumažinti;
- i) išsamus rizikos veiksnių aplinkai, atsirandančių praktiškai vartojant veterinarinį vaistą siūlomomis sąlygomis, aptarimas, kurio pabaigoje turi būti atitinkami siūlymai šiai rizikai sumažinti;
- j) visa būtina informacija, kad veterinarijos gydytojai kiek galima daugiau žinotų apie siūlomo produkto naudinumą. Aptarimo pabaigoje turi būti pateikiami siūlymai dėl žalingo poveikio ir galimas gyvūnų, kuriems buvo duodamas šis produktas, ūmių toksinių reakcijų gydymas;
- k) baigiamoji eksperto ataskaita, kurioje pateikiama išsami kritiška anksčiau paminėtos informacijos analizė, atsižvelgiant į paraiškos padavimo metu esantį mokslo pažangos lygį, išsami tinkamų saugos tyrimų santrauka bei tikslios bibliografinės nuorodos.

B. LIKUČIŲ TYRIMAI

I dalis

Tyrimų atlikimas

1. Įžanga

Šioje direktyvoje sąvoka „likučiai“ – tai visos veikliosios medžiagos ar jų metabolitai, kurie lieka mėsoje ar kituose maisto produktuose, pagaminamuose iš gydytų gyvūnų.

Likučių tyrimo tikslas – nustatyti, ar išlieka ir kokiomis sąlygomis bei kokiu mastu likučiai maisto produktuose, pagamintuose iš gydytų gyvūnų, bei išaiškinti, kokia turėtų būti vaisto karencijos trukmė, kad nebūtų pakenkta žmogaus sveikatai ir (arba) būtų išvengta pavojų pramoninėje maisto gamyboje.

Vertinant likučių pavojų nustatoma, ar likučių yra išlikę gyvūnų, kurie buvo gydomi rekomenduojamomis vartojimo sąlygomis, organizmuose ir ištiriamas šių likučių poveikis.

Tais atvejais, kai veterinarinis vaistas numatytas maistui auginamiems gyvūnams, likučių dokumentacijoje turėtų būti nurodyta:

- 1) kokių mastu ir kaip ilgai veterinarinio vaisto ar jo metabolitų likučių išlieka gydytų gyvūnų audiniuose ar iš jų pagamintuose maisto produktuose;
- 2) kaip, siekiant išvengti pavojaus, kuris kiltų vartojant iš gydyto gyvūno pagamintus maisto produktus, ar pavojaus pramoninėje maisto gamyboje, įmanoma nustatyti realią vaisto karencijos trukmę, kurios galima laikytis įprastomis ūkininkavimo sąlygomis;
- 3) kurie nuolat naudojami praktiniai analitiniai būdai tinka patikrinti, ar laikomasi nustatytos vaisto karencijos trukmės.

2. **Metabolizmas ir likučių kinetika**

2.1. *Farmokinetika (rezorbcija, pasiskirstymas, biotransformacija, išskyrimas)*

Farmokinetinių tyrimų dėl veterinarinio vaisto likučių tyrimų tikslas – įvertinti su atitinkamų tikslinių gyvūnų rūšimis vykdomą produkto rezorbciją, pasiskirstymą, biotransformaciją ir išskyrimą.

Galutinis ar biologine formule jam ekvivalentiškas produktas turi būti duodamas tikslinėms gyvūnų grupėms didžiausiomis rekomenduojamomis dozėmis.

Atsižvelgiant į vaisto davimo būdą, turi būti išsamiai aprašytas vaisto rezorbcijos mastas. Jei matyti, kad lokaliai vartojamo produkto sisteminė rezorbcija yra nežymi, nebūtina atlikti tolesnius likučių tyrimus.

Turi būti aprašytas vaisto pasiskirstymas tikslinių gyvūnų organizmuose; vaisto galimybė jungtis su plazmos baltymais, patekimas į pieną ar kiaušinius bei ištirtas lipofilinių medžiagų kaupimasis.

Turi būti aprašyti keliai, kuriais produktas išsiskiria iš tikslinio gyvūno. Turi būti nustatyti ir aprašyti pagrindiniai metabolitai.

2.2. *Likučių išnykimas*

Šių tyrimų, išmatuojančių likučių išnykimo laipsnį iš tikslinio gyvūno po paskutinio vaistų davimo, tikslas – nustatyti vaisto karencijos trukmę.

Tinkamais fiziniais, cheminiais ar biologiniais būdais turi būti nustatyti likučių kiekiai tikslinio gyvūno organizme kintamais laikotarpiais po to, kai tiriamasis gyvūnas gavo paskutinę vaisto dozę; turi būti smulkiai aprašyta taikomų tyrimo būdų atlikimo tvarka, tų būdų patikimumas ir jautrumas.

3. **Įprastinis analitinis likučių nustatymo būdas**

Turi būti pasiūlytos analitinės procedūros, atliekamos kaip įprastinis patikrinimas ir kurių jautrumo laipsnis yra toks, kad leistų užtikrintai nustatyti didžiausio leistino likučių kiekio pažeidimus.

Siūlomasis analitinis būdas turi būti išsamiai aprašytas. Jis turi būti pagrįstas ir pakankamas stebėti likučius normaliomis sąlygomis.

Aprašomos šios savybės:

- specifiškumas,
- tikrumas, įskaitant jautrumą,
- tikslumas,
- aptikimo ribos,
- kiekybinio nustatymo ribos,
- praktiškumas ir galimybė taikyti normaliomis laboratorinėmis sąlygomis,
- jautris interferencijai.

Siūlomo analitinio būdo tinkamumas įvertinamas atsižvelgiant į mokslo pažinimo ir technikos pažangos lygį paraiškos padavimo metu.

II skyrius

Išsamios informacijos ir dokumentų pateikimas

Kaip ir kiekvienas mokslinis darbas, likučių tyrimo dokumentai susideda iš:

- a) įžangos, apibūdinančios tyrimų objektą, papildytos naudingomis bibliografinėmis nuorodomis;
- b) išsamaus vaisto identifikavimo, įskaitant:
 - sudėtį,
 - švarumo laipsnį,
 - partijos identifikaciją,
 - ryšį su galutiniu produktu,
 - žymėtųjų medžiagų specifinį aktyvumą ir radiologinį švarumą,
 - žymėtųjų atomų poziciją molekulėje;
- c) išsamaus eksperimento protokolo, kuriame nurodomos priežastys, kodėl nebuvo atlikti kai kurie pirmiau minėti tyrimai, naudotų būdų, aparatūros ir medžiagų aprašymo, išsamios informacijos apie gyvūnų rūšis, veislę ar padermę, vietą, kur gyvūnai buvo išgyti, apie jų skaičių ir laikymo bei šėrimo sąlygas;
- d) visų gautų rezultatų aprašymo, nežiūrint į tai, ar jie palankūs, ar ne. Pirminiai duomenys aprašomi pakankamai išsamiai, kad sudarytų galimybę rezultatus įvertinti kritiškai, nepriklausomai nuo autoriaus interpretacijos. Aiškinant duomenis, juos galima papildyti iliustracijomis;
- e) statistinės rezultatų analizės, jei tokios reikia pagal tyrimų programą, ir duomenų nuokrypių;
- f) objektyvaus gautų rezultatų aptarimo, kurio pabaigoje pateikiamas siūlymas dėl produkte esančių veikliųjų medžiagų leistinos didžiausios likučių ribos, smulkiai apibūdinant žymintįjį likutį ir audinius, bei siūlymas dėl karencijos trukmės, kurie būtini norint užtikrinti, kad maisto produktuose, pagamintuose iš gydytų gyvūnų, nėra jokių likučių, galinčių sukelti pavojų vartotojui;
- g) baigiamosios eksperto ataskaitos, kurioje pateikiama išsami kritiška pateiktos pirmiau minėtos informacijos analizė, atsižvelgiant į paraiškos padavimo metu esantį mokslo pažangos lygį, detali likučių tyrimų rezultatų tyrimų santrauka bei tikslios bibliografinės nuorodos.

4 ANTRAŠTINĖ DALIS

Ikiklinikiniai ir klinikiniai tyrimai

Duomenys ir dokumentai, pagal 12 straipsnio 3 dalies j punkto ir 13 straipsnio 1 dalies reikalavimus pridedami prie paraiškos dėl leidimo prekiauti veterinariniu vaistu, pateikiami pagal šios dalies nuostatas.

I skyrius

Ikiklinikiniai reikalavimai

Ikiklinikinių tyrimų tikslas – nustatyti farmakologinį aktyvumą ir veterinarinio vaisto toleranciją.

A. FARMAKOLOGIJA

A.1. **Farmakodinamika**

Farmakodinamikos tyrimas atliekamas laikantis dviejų skirtingų principų:

Pirma, būtina pateikti adekvatų veikimo mechanizmo ir farmakologinių efektų aprašymą, rezultatus išreiškiant kiekybine forma (dozės-efekto, laiko-efekto kreivės ar kita), ir kiek įmanoma palyginti su tokia veikliąja medžiaga, kurios aktyvumas yra gerai žinomas. Nustačius, kad veiklioji medžiaga yra efektyvesnė, turi būti įrodytas skirtumas ir pateiktas statistinis patikimumo vertinimas.

Antra, tyrėjas pateikia bendrąjį veikliosios medžiagos įvertinimą, išryškindamas žalingo poveikio galimybę. Taigi jis turi iširti pagrindines funkcijas.

Tyrėjui reikia iširti vartojimo būdo, vaisto sudėties ir kt. įtaką veikliosios medžiagos farmakologiniam veiksmingumui.

Tyrimai turi būti išsamesni, jei rekomenduojama dozė yra artima tokiai dozei, kuri gali sukelti žalingą poveikį.

Tyrimų technika, jei ji yra neįprasta, aprašoma taip, kad ją būtų galima pakartoti, o tyrėjas turi įrodyti jos patikimumą. Tyrimo duomenys pateikiami aiškiai, o kai kuriems tyrimams pateikiami ir statistinio patikimumo duomenys.

Turi būti aprašytas bet koks kiekybinis poveikių pasikeitimas dėl pakartotinio veterinarinio vaisto įvedimo į organizmą, išskyrus atvejus, kai pateikiama pagrįstų priežasčių to nedaryti.

Veterinarinių vaistų deriniai ruošiami dėl farmakologinių ar klinikinių priežasčių. Pirmuoju atveju, kai tokie deriniai ruošiami dėl farmakologinių priežasčių, farmakodinaminiais ir (arba) farmakokinetiniais tyrimais turi būti paaiškinta paties derinio sąveika ir tai, kodėl ji rekomenduojama klinikiniam naudojimui. Antruoju atveju, ruošiant derinius dėl klinikinių priežasčių, derinimas turi būti mokliškai patvirtintas, įsitikinus, ar derinio poveikis gali būti nustatomas gyvūnui ir ar galima minimaliai kontroliuoti nepageidaujamų reiškinų įtaką. Jei derinyje yra visiškai nauja veikloji medžiaga, ji turi būti preliminariai išsamiai iširta.

A.2. **Farmakokinetika**

Klinikiniu požiūriu naudinga nustatyti pagrindinius naujų veikliųjų medžiagų farmakokinetikos parametrus.

Farmakokinetikos tikslus galima suskirstyti į dvi pagrindines sritis:

- i) aprašomosios farmakokinetikos tyrimais įvertinami pagrindiniai parametrai, pvz.: organizmo išsivalymas, pasiskirstymo tūris ar tūriai, vidutinis išlikimo laikas ir pan.;
- ii) šie rodikliai taikomi tiriant ryšį tarp veterinarinio vaisto įvedimo į organizmą, koncentracijos plazmoje, audiniuose ir farmakologinių, terapinių ar toksinių efektų.

Farmakokinetiniai tyrimai su tiksline rūšimi paprastai yra būtini tam, kad veterinariniai vaistai būtų vartojami saugiausiai ir efektyviausiai. Šie tyrimų duomenys turi padėti nustatyti veterinarinio vaisto įvedimo į organizmą režimą (įvedimo vietą ir būdą, dozę, dažnumą, įvedimų skaičių ir kt.) ir jį pritaikyti pagal tam tikrus gyvūnų kintamuosius rodiklius (pvz., amžių, ligą). Daugelio gyvūnų atveju tokie tyrimai gali būti veiksmingesni ir suteikti daugiau informacijos, negu klasikiniai dozės titravimo tyrimai.

Naujų veikliųjų medžiagų derinių atvejais, kai veikliosios medžiagos yra žinomos ir iširtos pagal šios direktyvos reikalavimus, farmakokinetinių tyrimų nereikalaujama, jei galima įrodyti, kad veikliųjų medžiagų įvedimas kartu nekeičia jų farmakokinetinių savybių.

A.2.1. **Biologinis įsisavinimas/biologinis ekvivalentiškumas**

Biologinį įsisavinamumą biologiniam ekvivalentiškumui nustatyti būtina įvertinti tada,

- kai lyginama nauja veterinarinio vaisto sudėtis su jau esančia sudėtimi,
- kai lyginamas naujas metodas ar įvedimo į organizmą būdas su jau nustatytoju,
- visais atvejais, nurodytais 13 straipsnio 1 dalyje.

B. TIKSLINĖS GYVŪNŲ RŪŠIES TOLERANCIJA

Šio tyrimo, kuris turi būti atliekamas su visomis tikslinėmis gyvūnų rūšimis, tikslas – su visais tokiais gyvūnais atlikti vietinės ir bendrosios tolerancijos tyrimus, siekiant nustatyti pakankamai apibendrintą toleruojamą dozę, leidžiančią apibrėžti saugos ribas ir klinikinius netoleravimo požymius, skiriant vaistą rekomenduojamu (-ais) būdu (-ais) bei stengiantis, kai yra įmanoma, didinti terapinę dozę ir (arba) gydymo trukmę. Tyrimų protokole turi būti kuo daugiau duomenų apie laukiamus farmakologinius efektus ir nepageidaujamo žalingo poveikio atvejus, atsižvelgiant į tai, kad tiriamieji gyvūnai gali būti labai vertingi.

Veterinarinis vaistas turi būti skiriamas mažiausiai vienu iš rekomenduojamų įvedimo į organizmą būdų.

C. ATSPARUMAS

Duomenis apie atsparių (rezistentiškų) organizmų atsiradimą reikia pateikti, gydant gyvūnus, sergančius infekcinėmis ar parazitinėmis ligomis, taip pat profilaktikos tikslu.

II skyrius

Klinikiniai reikalavimai

1. Bendrieji principai

Klinikinių tyrimų tikslas – patvirtinti ar įrodyti veterinarinio vaisto poveikį, skyrus rekomenduojamą dozę, patikslinti jo indikacijas ir kontraindikacijas, priklausančias nuo rūšies, amžiaus, veislės ir lyties, patikslinti vartojimo ypatumus, galimą žalingą poveikį ir veterinarinio vaisto nepavojingumą taikant jį įprastomis sąlygomis.

Išskyrus kai kuriuos pagrįstus atvejus, klinikiniai tyrimai atliekami naudojant kontrolinius gyvūnus (kontroliniai klinikiniai tyrimai). Gautas terapinis efektas lyginamas su efektu, gautu naudojant *placebo* ar negydant gyvūnų ir (arba) su jau vartojamo veterinarinio vaisto, kurio terapinis efektyvumas yra žinomas, poveikiu. Pateikiami visi gauti teigiami ar neigiami rezultatai.

Turi būti pateikti metodai, taikyti nustatant diagnozę. Rezultatai išreiškiami kiekybiniais ar konvenciniais (surtartiniais) klinikiniais rodikliais. Taikomi tinkami ir patvirtinti statistinio apdorojimo metodai.

Analizuojant veterinarinį vaistą, skirtą zootechniniams rezultatams gerinti, ypatingas dėmesys skiriamas:

- gyvūninio produkto rentabilumui,
- gyvūninio produkto kokybei (organoleptinėms, maistinėms, higieninėms ir technologinėms savybėms),
- maistinei vertei ir gyvūno augimui,
- bendrai gyvūno sveikatos būklei.

Tyrimo duomenys turi būti patvirtinti praktinio tyrimo sąlygomis.

Kai kurioms terapinėms indikacijoms pareiškėjas gali nepateikti papildomų duomenų apie terapinį efektą, jeigu:

- a) veterinarinio vaisto indikacijos pasitaiko taip retai, kad pareiškėjas negali tinkamai pateikti išsamių duomenų;
- b) dėl mokslo žinių lygio neįmanoma pateikti išsamių duomenų;

veterinarinis vaistas gali būti registruojamas tik tokiomis sąlygomis:

- a) turi būti išduodamas tik su veterinarijos gydytojo receptu, o tam tikrais atvejais jis taikomas tik esant griežtai veterinarinei kontrolei;
- b) įpakavimo įdėkle ir kitoje informacijoje veterinarijos gydytojui būtina nurodyti, kad tam tikrais atvejais pateiktieji veterinarinio vaisto duomenys kol kas nėra išsamūs.

2. **Tyrimų atlikimas**

Visi klinikiniai tyrimai atliekami laikantis iš anksto gerai apgalvoto ir išsamaus tyrimo plano, kuris pateikiamas raštu prieš pradėdant tyrimus. Gyvūnų, naudojamų tyrimams, gerovė turi būti veterinarinės kontrolės objektas, į kurį būtina atsižvelgti ruošiant tyrimo planą bei atliekant tyrimą.

Būtina iš anksto raštu pateikti klinikinių tyrimų organizavimo, atlikimo, duomenų rinkimo, dokumentų rengimo ir apibendrinimo procedūras.

Prieš tyrimų pradžią turi būti gautas ir registruojamas tyrimui naudojamų gyvūnų savininko sutikimas. Gyvūno savininkas turi gauti rašytinę informaciją apie galimas pasekmes atliekant tyrimą su gyvūnu, ypač apie galimybę vėliau gyvūną sunaikinti ar naudoti jo mėsą maistui. Šio dokumento kopija su gyvūno savininko parašu ir data pridedama prie tyrimo dokumentų.

Jei tyrimas atliekamas ne užkodavimo būdu, 58, 59 ir 60 straipsnių reikalavimai dėl veterinarinių vaistų ženklinimo taikomi ir veterinariniams klinikiniams tyrimams naudojamiems preparatams. Visais atvejais etiketėje turi būti aiškiai, įskaitomai ir neištrinamai nurodyta: „Tik veterinariniams klinikiniams tyrimams“.

III skyrius

Duomenys ir dokumentai

Kaip ir atliekant bet kokį mokslinį darbą, duomenų apie veterinarinio vaisto efektyvumą dokumentuose turi būti įvadas, kuriame įvardijamas tyrimo objektas (tema) ir visi naudingi bibliografiniai duomenys.

Visi ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų dokumentai turi būti pakankamai išsamūs, kad būtų galima objektyviai įvertinti padėtį. Pateikiami visi tyrimai – palankūs ir nepalankūs pareiškėjui.

1. **Ikiklinikinio stebėjimo duomenys**

Pagal galimybes reikia pateikti duomenis apie šių tyrimų rezultatus:

- a) įrodančių farmakologinį poveikį;
- b) įrodančių farmakologinius mechanizmus, sukeliančius terapinį efektą;
- c) įrodančius pagrindinius farmakokinetinius procesus.

Bet koks gautas netikėtas tyrimų rezultatas turi būti išsamiai aprašytas.

Visus klinikinius tyrimus turi sudaryti šios dalys:

- a) santrauka;
- b) išsamus tyrimo planas, kuriame būtų aprašyti taikyti metodai, naudota aparatūra ir priemonės, nurodyta gyvūnų rūšis, amžius, svoris, lytis, skaičius, veislė ar padermė, gyvūnų identifikavimas, dozė, įvedimo į organizmą būdas ir planas;
- c) jei reikia, statistinių skaičiavimų duomenys;
- d) objektyvus duomenų aptarimas, kuris turi baigtis išvadamis apie veterinarinio vaisto nekenksmingumą ir efektyvumą.

Nepateikus dalies ar visų duomenų, būtinas pateisinimas.

2.1. *Klinikinio stebėjimo duomenys*

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

Pateikiami klinikinio tyrimo duomenys išdėstomi taip:

- a) atsakingo tyrėjo pavardė, adresas, pareigos ir mokslo vardai;
- b) atlikto gydymo data ir vieta; gyvūnų savininko pavardė ir adresas;

- c) išsamus tyrimų protokolo aprašymas, kuriame nurodomi taikyti metodai, taip pat tikimybių suvienodinimo ir kodavimo metodai, nurodant įvedimo į organizmą būdą ir planą, dozavimą, naudotų gyvūnų identifikavimą, rūšį, veislę ar padermę, amžių, svorį, lytį ir fiziologinę būklę;
- d) auginimo būdas ir šėrimas, nurodant pašarų kilmę ir sudėtį, taip pat visų pašarinių priedų kieki;
- e) kiek įmanoma išsamesnė anamnezė, bet kokios gretutinės ligos pasireiškimas;
- f) diagnozė ir taikytos priemonės jai nustatyti;
- g) ligos požymiai ir ligos sunkumas, jei įmanoma, sąlyginiais kriterijais;
- h) tikslus klinikinių tyrimų preparato identifikavimas;
- i) veterinarinio vaisto dozavimas, įvedimo į organizmą būdas ir dažnumas, jei reikia, ir saugos priemonės, kurių buvo imtasi jį įvedant (išvirkštimo trukmė ir kt.);
- j) gydymo trukmė ir tolesnio stebėjimo laikotarpis;
- k) visi duomenys apie kitus (tyrimui nenaudojamus) vaistus, kurie galėjo būti skiriami per tyrimo laikotarpį prieš skiriant tiriamąjį veterinarinį vaistą arba kartu su juo, o pastaruoju atveju – apie nustatytą sąveiką;
- l) visi klinikinių tyrimų rezultatai (įskaitant nepalankius ir neigiamus) pateikiant išsamų klinikinių stebėjimų aprašymą ir objektyvių tyrimų rezultatus (laboratoriniai tyrimai, fiziologiniai tyrimai), kurie yra būtini įvertinant preparatą; turi būti nurodomi taikyti metodai, taip pat stebėtų rezultatų nuokrypių patikimumas (pvz., metodo įvairavimas, individualus įvairavimas, gydymo vaistais įtaka); darant išvadas apie galimą terapinį efektą, nurodyti tik farmakodinaminį efektą gyvūnams nepakanka;
- m) visi duomenys apie konstatuotą žalingą ar nežalingą nenumatytą poveikį, jį pašalinti taikytas priemones; jei įmanoma, turi būti iširtas priežasties ir poveikio ryšys;
- n) įtaka gyvūnų zootechniniams rezultatams (pvz.: dėslumui, laktacijai, vaisingumui);
- o) įtaka gyvūniniams produktams, gautiems iš gydytų gyvūnų, ypač tuo atveju, jei veterinarinis vaistas skirtas zootechniniams rezultatams gerinti;
- p) išvada apie kiekvieną atskirą atvejį, o taikius grupinį gydymą – apie kiekvieną kolektyvinį atvejį.

Nepateikus vieno ar daugumos duomenų, nurodytų a–p punktuose, reikia tai pagrįsti.

Leidimo prekiauti turėtojas turi imtis visų būtinų priemonių, kad originalūs pirminiai dokumentai, kurie yra pateiktų duomenų pagrindas, būtų saugomi mažiausiai penkerius metus po to, kai leidimas prekiauti veterinariniu vaistu daugiau nebeišduodamas.

2.2. Klinikinio stebėjimo santrauka ir išvados

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

- a) kontrolinių gyvūnų skaičius, individualiai ar grupėmis gydytų gyvūnų skaičius, pasiskirstymas pagal rūšį, veislę ar padermę, amžių ir lytį;
- b) skaičius gyvūnų, su kuriais tyrimas buvo nutrauktas prieš laiką, taip pat šio nutraukimo priežastys;
- c) patikslinimas, ar kontroliniai gyvūnai:
 - nebuvo gydomi,
 - gavo *placebo*,
 - gavo kitą registruotą veterinarinį vaistą, kurio poveikis žinomas,
 - gavo tirtą veikliąją medžiagą, kuri yra kitame preparate, arba kitu būdu;

- d) nustatyto žalingo poveikio dažnumas;
- e) stebėjimo apibendrinimai dėl įtakos zootechniniams rezultatams (pvz.: dėslumui, laktacijai, vaisingumui ir maisto kokybei);
- f) duomenys apie individus, kuriems dėl amžiaus, auginimo, šėrimo metodo ar jų paskirties gali padidėti rizika arba kurie dėl fiziologinės būklės ar patologijos reikalauja ypatingo dėmesio;
- g) statistiniai rezultatų vertinimai, kai to reikalaujama pagal tyrimų programą.

Pabaigoje tyrėjas pagal tyrimų duomenis pateikia bendrąsias išvadas, apibūdina, koks nustatytas veterinarinio vaisto nekenksmingumas numatytomis vartojimo sąlygomis, jo terapinis veiksmingumas, pateikia visą naują informaciją, susijusią su indikacijomis ir kontraindikacijomis, dozavimu ir vidutine gydymo trukme, o tam tikrais atvejais nurodo nustatytas sąveikas su kitais vaistais ar pašarų priedais, saugos priemonės vartojimo metu ir klinikinius perdozavimo požymius.

Tyrėjas pateikia išvadas apie specializuotų veterinarinių vaistų derinių nekenksmingumą ir efektyvumą bei palygina šiuos duomenis su duomenimis, gautais skiriant veikliąsias medžiagas atskirai.

3. Galutinė eksperto ataskaita

Galutinėje eksperto ataskaitoje turi būti išsamai kritinė visų ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų duomenų analizė, atlikta remiantis dokumentų pateikimo metu turimu mokslo pažangos lygiu, turi būti pridėtas išsamus visų kontrolinių rezultatų ir tyrimų apibendrinimas bei išsamūs bibliografiniai duomenys.

II ANTRAŠTINĖ DALIS

Reikalavimai imunologiniams veterinariniams vaistams

Šio skyriaus reikalavimai taikomi imunologiniams veterinariniams vaistams, nepažeidžiant Bendrijos įstatymų dėl gyvūnų ligų kontrolės ir likvidavimo.

5 DALIS

Dokumentų santrauka

A. ADMINISTRACINIAI DUOMENYS

Nurodomas imunologinio veterinarinio vaisto pavadinimas arba į jį įeinančios vienos ar kelių veikliųjų medžiagų pavadinimai, taip pat stiprumas ir farmacinė forma, įvedimo į organizmą metodas bei būdas ir galutinio produkto, pateikimo prekybai aprašymas.

Nurodomas pareiškėjo pavadinimas, adresas ir vieno ar kelių gamintojų ar vietų, susijusių su įvairiomis gaminių stadijomis (įskaitant galutinio produkto ir pradinės vaistinės medžiagos (-ų) gamintoją), adresai, prirėkus – importuotojo pavadinimas ir adresas.

Pareiškėjas nurodo prie paraiškos pateiktų tomų skaičių ir jų pavadinimus bei pavyzdžius, jei jie pateikiami.

Prie administracinių duomenų pridedama dokumento, liudijančio, kad gamintojui yra leista gaminti šiuos imunologinius veterinarinius vaistus, kopija, kaip nustatyta 44 straipsnyje (su trumpu gamybos vietos aprašu); taip pat gamybos vietoje tvarkomų organizmų sąrašas.

Pareiškėjas pateikia sąrašą šalių, kuriose yra išduotas leidimas prekiauti šiuo imunologiniu veterinariniu vaistu, valstybių narių patvirtintų visų vaisto savybių santraukų kopijas pagal 14 straipsnio reikalavimus bei sąrašą šalių, kurioms pateikta paraiška dėl leidimo prekiauti.

B. VAISTO SAVYBIŲ SANTRAUKA

Pareiškėjas siūlo vaisto savybių santrauką pagal 14 straipsnio nuostatas.

Pareiškėjas taip pat pateikia vieną ar kelis imunologinio veterinarinio vaisto pavyzdžius ar prekybinius modelius ir, kai reikalaujama, įpakavimo įdėklą.

C. EKSPERTŲ ATASKAITOS

Pagal 15 straipsnio 2 ir 3 dalių reikalavimus pateikiamos ekspertų ataskaitos, apimančios visus dokumentų duomenis.

Kiekvienoje ataskaitoje pateikiamas pagal šios direktyvos reikalavimus atliktų įvairių tyrimų ir (arba) bandymų kritinis įvertinimas bei įvardijami visi vertinimui svarbūs duomenys. Ekspertas pareiškia savo nuomonę apie tai, ar pakanka garantijų dėl pateikto imunologinio veterinarinio vaisto kokybės, nekenksmingumo ir veiksmingumo. Paprasto faktų sąvado nepakanka.

Visi svarbūs duomenys surašomi ekspertų ataskaitos prieduose ir, jei įmanoma, pateikiami lentelėse ir grafiškai. Ekspertų ataskaitoje ir suvestinėje pateikiamos tikslios kryžminės nuorodos į pagrindiniuose dokumentuose pateiktą informaciją.

Kiekvieną ekspertų ataskaitą rašo kvalifikuotas ir patyręs asmuo. Ataskaitos pabaigoje ekspertas nurodo surašymo datą ir pasirašo, o prie ataskaitos prideda trumpą gyvenimo ir veiklos aprašymą, kuriame nurodomas išsilavinimas, kvalifikacija ir profesinė patirtis. Ekspertas taip pat nurodo savo profesinius ryšius su pareiškėju.

6 DALIS

Analitiniai (fizikiniai-cheminiai, biologiniai ar mikrobiologiniai) imunologinių veterinarinių vaistų tyrimai

Visos tyrimų procedūros turi atitikti mokslo pažangos lygį, esantį dokumentų pateikimo metu, ir turi būti patvirtinti: pateikiami patvirtinimo rezultatai.

Tyrimo procedūra (-os) aprašoma (-os) pakankamai išsamiai, kad ją būtų galima pakartoti, kompetentingų institucijų prašymu atliekant kontrolinius tyrimus; pakankamai tiksliai aprašoma specialioji įranga, kuri galėjo būti naudojama, bei pateikta jos schema. Jei būtina, pateikiama laboratorinių reagentų sudėtis, papildyta jų paruošimo metodais. Jei analizės metodas (-i) yra aprašytas (-i) *Europos farmakopėjoje* ar valstybės narės farmakopėjoje, šį aprašymą galima pakeisti tiksliais nuorodomis į atitinkamą (-us) farmakopėjos straipsnį (-ius).

A. SUDEDAMŲJŲ DALIŲ KOKYBINIAI IR KIEKYBINIAI DUOMENYS

Duomenys ir dokumentai, pridedami prie paraiškų dėl leidimo prekiauti vaistu vadovaujantis 12 straipsnio 3 dalies c punkto nuostatomis, pateikiami pagal toliau nurodytus reikalavimus.

1. Kokybiniai duomenys

Imunologinio veterinarinio vaisto sudedamųjų dalių „kokybiniai duomenys“ – tai išvardijami arba aprašomi:

- veiklioji (-osios) medžiaga (-os),
- adjuvantų sudėtis,
- pagalbinių medžiagų, nepaisant jų kilmės ir naudojamo kiekio, sudedamoji (-osios) dalis (-ys), įskaitant konservantus, stabilizatorius, emulsiklius, dažiklius, skonį ir kvapą suteikiančias medžiagas, žymiklius ir kt.,
- imunologinio veterinarinio vaisto formą suteikiantys elementai, skirti duoti gyvūnui.

Šie duomenys turi būti papildomi duomenimis apie pirminę pakuotę ir jos uždarymo būdą, priedus, su kuriais imunologinis veterinarinis vaistas bus vartojamas ar skiriamas ir kurie bus pateikiami su juo.

2. „Įprastinė terminija“, vartojama aprašant sudedamąsias imunologinio veterinarinio vaisto dalis, nepažeidžiant kitų 12 straipsnio 3 dalies c punkto nuostatų, yra:

- aprašant medžiagas, nurodytas *Europos farmakopėjoje*, ar, jei jos nėra, nacionalinėje farmakopėjoje, – pagrindinis straipsnio pavadinimas, kuris yra privalomas aprašant visas šias medžiagas, ir nuorodos į atitinkamą farmakopėją,

- aprašant kitas medžiagas, – bendrinis tarptautinis pavadinimas, rekomenduotas Pasaulio sveikatos organizacijos, prie kurio gali būti pridėtas kitas bendrinis pavadinimas arba, jei jo nėra, tikslus mokslinis pavadinimas; medžiagos, neturinčios bendrinio tarptautinio ar tikslaus mokslinio pavadinimo, apibūdinamos pagal kilmę ir pagaminimo būdą bei prirėkus apie jas pateikiama papildomų atitinkamų duomenų,
- aprašant dažiklius – „E“ kodas, priskirtas pagal Direktyvą 78/25/EEB.

3. Kiekybiniai duomenys

Pateikiant imunologinio veterinarinio vaisto veikliųjų dalių „kiekybinius duomenis“, kiekvienai jų reikia nurodyti, jei įmanoma, organizmų skaičių, specifinių baltymų kiekį, svorį, tarptautinių vienetų (TV) ar biologinių vienetų skaičių matavimo arba tūrio vienetu, o adjuvantui ir pagalbinėms medžiagoms – kiekvieno svorį ar tūrį, deramai atsižvelgiant į pagal B skirsnį pateikiamus duomenis.

Esant nustatytam tarptautiniam biologiniam vienetui, būtina jį taikyti.

Kai paskelbtų duomenų apie biologinius vienetus nėra, medžiagos biologinis veikimas apibrėžiamas nedviprasmiškai, pvz., nurodant imunologinį efektą, kuriuo paremtas dozės nustatymo metodas.

4. Vaistų kūrimas

Būtina pateikti ir pagrįsti moksliniais farmaciniais duomenimis, kodėl parinkta tokia imunologinio veterinarinio vaisto sudėtis, priedai ir pakuotė. Turi būti nurodyti ir pateisinti galimi nuokrypiai gamybos metu. Taip pat nurodomas konservantų veiksmingumas.

B. GALUTINIO PRODUKTO GAMYBOS BŪDO APRAŠYMAS

Gamybos būdo aprašyme, pridedamame prie paraiškos dėl leidimo prekiauti vaistu pagal 12 straipsnio 3 dalies d punkto reikalavimus, pateikiamas tinkamas naudotų operacijų aprašas.

Šiame apraše patiekama tokia būtina informacija:

- įvairių gamybos etapų (įskaitant gryninimą) aprašas, kad būtų galima spręsti apie galimybę tiksliai pakartoti gamybos procedūrą ir galutinio produkto keliamą riziką ar žalingą poveikį, pvz., mikrobiologinį užterštumą,
- gaminant nenutrūkstančiu procesu – tokia informacija, iš kurios galima spręsti apie visų galutinio produkto partijų vienodumą ir homogeniškumą,
- medžiagos, kurių naudojimas nutrūksta gamybos metu,
- informacija apie kiekybinį maišomų medžiagų santykį,
- gamybos stadijos, kurių metu imami ir tiriami kontroliniai mėginiai.

C. PRADINIŲ VAISTINIŲ MEDŽIAGŲ GAMYBA IR KONTROLĖ

Šioje pastraipoje „pradinėmis vaistinėmis medžiagomis“ vadinami visi komponentai, naudojami imunologiniam veterinariniam vaistui gaminti. Kultūrų terpės, naudojamos veikliajai medžiagai gaminti, laikomos viena pradine vaistine medžiaga.

Jei:

- veikia medžiaga neaprašyta *Europos farmakopėjoje* ar valstybės narės farmakopėjoje
- ar
- veikia medžiaga aprašyta *Europos farmakopėjoje* ar valstybės narės farmakopėjoje, bet pagaminta tokiu metodu, dėl kurio gali atsirasti pašalinių priemaišų, nenurodytų minėtų farmakopėjų straipsniuose, o pagal farmakopėjos straipsnį negalima adekvačiai kontroliuoti jų kokybės,

taip pat jei veiklioji medžiaga pagaminta kito asmens nei pareiškėjas, pareiškėjas gali pareikalauti, kad išsamius gamybos būdo, kokybės kontrolės gamybos metu ir proceso patikimumo aprašus veikliosios medžiagos gamintojas pateiktų tiesiogiai kompetentingoms institucijoms. Tačiau šiuo atveju gamintojas pateikia pareiškėjui visus reikalingus duomenis, kad pastarasis galėtų prisiimti atsakomybę už veterinarinį vaistą. Gamintojas turi raštu išpareigoti pareiškėjui garantuoti ir išlaikyti gamybos partijų vienodumą ir nekeisti gamybos būdo ar specifikacijų, neinformavęs pareiškėjo. Tokiam pakeitimui pagrįsti kompetentingoms institucijoms pateikiami atitinkami dokumentai ir paaiškinimai.

Duomenys ir dokumentai, pridedami prie paraiškos dėl leidimo prekiauti pagal 12 straipsnio 3 dalies i ir j punktų bei 13 straipsnio 1 dalies reikalavimus, apima visų naudojamų komponentų kokybės kontrolės tyrimų rezultatus ir pateikiami pagal toliau nurodytas nuostatas.

1. Į farmakopėjas įrašytos pradinės vaistinės medžiagos

Turi būti taikomi visų medžiagų straipsniai, esantys *Europos farmakopėje*.

Jeigu pradinių vaistinių medžiagų *Europos farmakopėje* nėra, kiekviena valstybė narė, jei vaistai gaminami jos teritorijoje, gali reikalauti laikytis tos valstybės narės nacionalinės farmakopėjos.

Laikoma, kad sudėtinės dalys, atitinkančios *Europos farmakopėjos* ar vienos iš valstybių farmakopėjos reikalavimus, pakankamai atitinka ir 12 straipsnio 3 dalies i punkto nuostatas. Šiuo atveju analizės metodo aprašyti nereikia, pakanka tik pateikti tikslią nuorodą į farmakopėjos straipsnį.

Nuorodos į trečiųjų šalių farmakopėjas galimos tais atvejais, kai medžiaga neaprašyta nei *Europos*, nei atitinkamų valstybių narių farmakopėjose; tokiu atveju reikia pateikti atitinkamą straipsnį, o prirėkus pridėti ir vertimą, už kurį atsako pareiškėjas.

Dažkliai visais atvejais turi atitikti Tarybos direktyvos 78/25/EEB nuostatas.

Kiekvienai pradinės vaistinės medžiagos partijai taikomi įprasti tyrimai turi atitikti paraiškoje dėl leidimo prekiauti pateiktus duomenis; jei atliekami kiti tyrimai, nenurodyti farmakopėje, reikia pateikti įrodymus, kad pradinės vaistinės medžiagos atitinka farmakopėje nurodytus reikalavimus.

Jei *Europos farmakopėjos* ar valstybės narės nacionalinės farmakopėjos straipsnio duomenų nepakanka medžiagos kokybei garantuoti, kompetentingos institucijos gali reikalauti iš pareiškėjo pateikti išsamesnių duomenų.

Apie tokį atvejį kompetentingos institucijos informuoja už atitinkamą farmakopėją atsakingas institucijas. Pareiškėjas šiai farmakopėjos institucijai pateikia informaciją apie nepakankamus farmakopėjos duomenis ir naudotus papildomus duomenis.

Tais atvejais, kai pradinė vaistinė medžiaga neaprašyta nei *Europos farmakopėje*, nei valstybės narės farmakopėje, gali būti reikalaujama laikytis trečiosios šalies farmakopėjos straipsnio; tokiu atveju pareiškėjas pristato tos farmakopėjos straipsnio kopiją, tam tikrais atvejais – straipsnyje nustatytų tyrimų procedūrų patvirtinimą, jei reikia, – ir vertimą. Būtina įrodyti, kad farmakopėjos straipsnio reikalavimai leidžia pakankamai gerai kontroliuoti veikliųjų medžiagų kokybę.

2. Į farmakopėjas neįrašytos pradinės vaistinės medžiagos

2.1. Biologinės pradinės vaistinės medžiagos

Biologinės pradinės vaistinės medžiagos aprašomos straipsniuose.

Kai įmanoma, vakcina gaminama remiantis sėjinių partijų sistema ir nustatytu ląstelių kultūrų padermių banku. Gaminant imunologinių veterinarinių vaistų serumus, reikia nurodyti naudojamų gyvūnų kilmę, bendrąją sveikatos ir imunologinę būklę, naudotų pradinių vaistinių medžiagų mišinius.

Nurodoma ir dokumentais patvirtinama pradinių vaistinių medžiagų kilmė ir istorija. Turi būti pakankamai išsamiai aprašytos pradinių vaistinių medžiagų, gautų genų inžinerijos būdu, pradinės ląstelės ar padermės, išraiškos vektoriaus konstrukcija (pavadinimas, kilmė, replikacijos funkcija, skatintojo regulatorius (-iai) ir kiti reguliavimo elementai), realiai įterptų DNR ar RNR sekų kontrolė, oligonukleotidinės intraląstelinio plazmidžių vektoriaus sekos, plazmidės, naudotos kontrasekcijai, pridėti ar panaikinti genai, galutinės konstrukcijos biologinės savybės ir pasireiškiantys genai, kopijų skaičius ir genetinis stabilumas.

Kamieninės medžiagos, įskaitant ląstelių bankus, ir gauti serumai, skirti antiserumams gaminti, nustatomi tyrimais ir tiriama dėl galimo užsikrėtimo atsitiktiniais veiksniais.

Apie visas biologines medžiagas, naudojamas bet kuriame gamybos proceso etape, turi būti pateikiama tokia informacija:

- išsamus pradinį vaistinių medžiagų aprašas,
- išsamus taikymo apdorojimo, gryninimo ir inaktyvavimo bei gamybos metu naudotų kontrolės priemonių patvirtinimo aprašas.
- išsamus kiekvienos medžiagos partijos užterštumo tyrimo aprašas;

Jei nustatomas ar įtariamas pašalinių veiksnių buvimas, tokia medžiaga pašalinama ir naudojama tik išskirtinėmis aplinkybėmis, kurių metu papildomas medžiagos apdorojimas užtikrina užteršiančių veiksnių eliminavimą ir (arba) inaktyvavimą; tokių pašalinių veiksnių pašalinimas ir (arba) inaktyvavimas turi būti įrodytas.

Jei naudojami ląstelių bankai, turi būti įrodyta, kad ląstelių savybės nepakito iki didžiausio persėjimo, naudojamo produkcijai.

Susilpnintoms gyvoms vakcinoms turi būti pateikti susilpninto vakcininio štamo stabilumo įrodymai.

Pareikalavus pateikiami biologinės pradinės vaistinės medžiagos ir reagentų pavyzdžiai, naudojami atliekant tyrimų procedūras, kad būtų galima atlikti kontrolinius tyrimus.

2.2. Nebiologinės pradinės vaistinės medžiagos

Nebiologinės pradinės vaistinės medžiagos aprašomos straipsniuose, kuriuose turi būti:

- nurodytas pradinės vaistinės medžiagos pavadinimas, atitinkantis A skirsnio 2 punkto reikalavimus, papildytas moksliniais ar komerciniais sinonimais,
- pateiktas pradinės vaistinės medžiagos aprašas tokia pat forma, kuri naudojama *Europos farmakopėjos* aprašomajame punkte,
- nurodyta pradinės vaistinės medžiagos funkcija,
- nurodyti identifikavimo metodai,
- pateikti grynumo tyrimai, nurodant galimų priemaišų kiekį, ypač tų, kurios gali būti kenksmingos arba, esant reikalui, kurios naudojant paraiškoje minimą medžiagų derinį gali pakenkti imunologinio veterinarinio vaisto stabilumui ir iškreipti analizių rezultatus. Reikia trumpai aprašyti tyrimo metodus, kuriais nustatomas kiekvienos partijos pradinės vaistinės medžiagos grynumas,
- pateikti ypatingi išpėjimai dėl pradinės vaistinės medžiagos laikymo sąlygų ir, jei reikia, tinkamumo laiko.

D. YPATINGOSIOS PRIEMONĖS DĖL GYVŪNŲ SPONGIFORMINĖS ENCEFALOPATIJOS PERDAVIMO RIZIKOS MAŽINIMO

Pareiškėjas turi akivaizdžiai įrodyti, kad imunologinis veterinarinis vaistas yra pagamintas laikantis „Gairių dėl gyvūnų spongiforminės encefalopatijos perdavimo per veterinarinius vaistus rizikos mažinimo“ ir vėliau priimtų šių gairių pataisų, kurias Europos Komisija paskelbė „Vaistų reguliavimo Europos bendrijoje taisyklių“ 7 tome.

E. KONTROLINIAI PATIKRINIMAI GAMYBOS PROCESO METU

1. Kartu su paraiška dėl leidimo prekiauti veterinariniu vaistu pagal 12 straipsnio 3 dalies i ir j punktų bei 13 straipsnio 1 dalies reikalavimus būtina pateikti duomenis ir dokumentus, susijusius su tarpinių gamybos produktų kontrolės tyrimais, norint įsitikinti dėl technologinių charakteristikų nekintamumo ir galutinio produkto vienodumo.

2. Gaminant negyvąsias ar detoksikuotąsias vakcinas, šios savybės turi būti tikrinamos kiekvienoje inaktyvavimo ar detoksikavimo pakopoje.

F. GALUTINIO PRODUKTO KONTROLINIAI TYRIMAI

Kartu su paraiška dėl leidimo prekiauti veterinariniu vaistu pagal 12 straipsnio 3 dalies i ir j punktų bei 13 straipsnio 1 dalies reikalavimus būtina pateikti duomenis ir dokumentus, susijusius su galutinio produkto kontroliniais tyrimais. Kai yra atitinkami farmakopėjų straipsniai ir kai taikomi kiti kontrolės metodai ir ribos, nei nurodytieji *Europos farmakopėjoje* ar valstybės narės nacionalinėje farmakopėjoje, reikia pateikti įrodymų, kad galutinio produkto farmacinė forma, ištyrus jį pagal šiuos straipsnius, atitinka farmakopėjos kokybės reikalavimus. Paraiškoje taip pat reikia pateikti tyrimų, atliktų su reprezentaciniais kiekvienos gamybos partijos mėginiais, sąrašą. Nurodomas tyrimų, kurie atliekami su pasirenkamomis partijomis, periodiškumas. Apibrėžiamos išleidžiamos partijos ribos.

1. Bendrosios galutinio produkto savybės

Į galutinio produkto tyrimus reikia įtraukti ir tam tikrus vaisto bendrųjų savybių tyrimus, netgi jei jie buvo atliekami gamybos metu.

Šie tyrimai turi apimti, kai tai įmanoma, vidutinę masę ir maksimalius nuokrypius, mechaninius tyrimus, fizines ar mikrobiologines savybes, tam tikrus fizikinius duomenis: tankį, pH, refrakcijos indeksą ir kt. Kiekvienai iš šių savybių pareiškėjas nustato normas ir patikimumo ribas.

2. Veikliosios (-ųjų) medžiagos (-ų) nustatymas ir analizė

Tiriamą galutinį produktą, visada turi būti pakankamai išsamiai aprašomi galutinio produkto analizės metodai, kad juos būtų galima lengvai pakartoti.

Biologinės veikliosios medžiagos kiekis nustatomas, sudarius gamybos partijos vidutinį mėginį ar paėmus atitinkamą atskirų mėginių skaičių.

Kai tai yra būtina, atliekami specifiniai identifikavimo tyrimai.

Kai kuriais išskirtiniais sudėtinių imunologinių veterinarinių vaistų atvejais, esant daug veikliųjų medžiagų ar labai mažais jų kiekiais, kai reikėtų atlikti kiekvienos iš gaminamų partijų sunkiai įveikiamus itin subtilius tyrimus, galutinio produkto veiklesnių medžiagų kiekio leidžiama nenustatinėti su ta ypatinga sąlyga, kad tokia analizė atliekama jau vėlesniuose tarpiniuose gamybos eigos etapuose. Tai netaikoma šioms medžiagoms apibūdinti. Ši supaprastinta metodika turi būti papildyta kiekybinės analizės metodika, kad kompetentinga institucija galėtų patikrinti, ar parduodamas imunologinis veterinarinis vaistas atitinka nustatytus parametrus.

3. Adjuvantų nustatymas ir analizė

Taikant aprašytuosius tyrimo metodus turi būti patikrintas adjuvantų pobūdis, kiekis ir jų sudedamosios dalys galutiniame produkte.

4. Pagalbinių medžiagų nustatymas ir analizė

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

Dažkliams nustatyti reikia pateikti metodą, kuriuo būtų galima patikrinti, ar jie atitinka Direktyvos 78/25/EEB reikalavimus.

Turi būti atliekami tyrimai mažiausiam ir didžiausiam konservuojamųjų medžiagų kiekiui nustatyti. Taip pat nustatomas bet kurios pagalbinės medžiagos, galinčios turėti žalingą poveikį, didžiausias kiekis.

5. Saugos tyrimai

Be tų tyrimų rezultatų, kurie pateikiami pagal šio priedo 7 dalį, reikia pateikti saugos tyrimų duomenis. Šie tyrimai turėtų būti susiję su perdozavimo gaminant imunologinius veterinarinius vaistus rizikos tyrimu bent vienu jautriausiu gyvūnų rūšiai, naudojant jį didžiausią riziką sukeliančiu būdu.

6. Sterilumo ir grynumo tyrimas

Atsižvelgiant į imunologinio veterinarinio vaisto rūšį ir gamybos metodą bei sąlygas, atliekami atitinkami tyrimai, įrodantys atsitiktinių veiksmų ar kitų medžiagų nebuvimą.

7. Inaktyvacija

Kai įmanoma, atliekamas inaktyvacijos efektyvumo produkto galutinėje pakuotėje tyrimas.

8. Drėgmės likutis

Turi būti atliekamas kiekvienos liofilizuoto produkto partijos drėgmės likučio tyrimas.

9. Partijų vienodumas

Norint įsitikinti dėl partijų vienodumo ir specifikacijoje nurodyto produkto veiksmingumo, reikia atlikti taikant *in vitro* ar *in vivo* metodus, įskaitant, jei galima, ir atitinkamas pamatines medžiagas, kiekvieno viso galutinio produkto ar kiekvienos partijos stiprumo tyrimus, nustatčius tinkamą pasikliautinąjį rėžį; išskirtiniais atvejais šis tyrimas gali būti atliekamas su tarpiniu, kuo vėlesnės gamybos stadijos, produktu.

G. STABILUMO TYRIMAI

Duomenys ir dokumentai, pridedami prie paraiškos dėl leidimo prekiauti vaistu pagal 12 straipsnio 3 dalies f ir i punktų nuostatas, pateikiami laikantis šių reikalavimų.

Pareiškėjas turi aprašyti tyrimus, kuriais nustatė siūlomą tinkamumo laiką. Šie tyrimai turi būti atlikti realiuoju laiku, naudojant pakankamą produkto partijos mėginių, pagamintų pagal aprašytą gamybos procesą ir laikytų galutinėje (-ėse) pakuotėje, (-ėse) skaičių, taip pat turi būti aprašytas biologinis ir fizikinis bei cheminis stabilumas.

Apibendrinime turi būti pateikti analizės duomenys, kuriais patvirtinamas siūlomas tinkamumo laikas laikant rekomenduojamomis sąlygomis.

Kai vaistas skiriamas su pašaru, reikia pateikti reikiamų duomenų apie jo stabilumą įvairiuose maišymo etapuose įprastomis vartojimo sąlygomis, kai maišoma pagal rekomenduojamas instrukcijas.

Jei prieš skiriant galutinį produktą jį reikia atskiesti, būtina pateikti siūlomą atskiesto ar produkto tinkamumo laiką. Būtina nurodyti atitinkamus tokio produkto tinkamumo laiką patvirtinančius duomenis.

7 DALIS**Saugos tyrimai****A. ĮVADAS**

1. Saugos tyrimai turi parodyti galimą riziką, kuri gali kilti skiriant imunologinį veterinarinį vaistą gyvūnams siūlomomis naudojimo sąlygomis; ši rizika turi būti įvertinta, lyginant duomenis su vaisto teikiama nauda.

Kai imunologinius veterinarinius vaistus sudaro tokie gyvi organizmai, kuriuos gali išplatinti vakcinuoti gyvūnai, reikia įvertinti galimą riziką nevakcinuotiems tos pačios ar kitos rūšies gyvūnams.

2. Duomenys ir dokumentai, pridedami prie paraiškos dėl leidimo prekiauti vaistu pagal 12 straipsnio 3 dalies j punkto ir 13 straipsnio 1 dalies nuostatas pateikiami laikantis B skirsnio reikalavimų.
3. Valstybės narės užtikrina, kad visi laboratoriniai tyrimai būtų atliekami pagal geros laboratorinės praktikos taisyklės, nustatytas Tarybos direktyvose 87/18/EEB ir 88/320/EEB.

B. BENDRIEJI REIKALAVIMAI

1. Saugos tyrimai turi būti atliekami su tomis gyvūnų rūšimis, kurioms yra skirti vaistai.
2. Tiriamoji vaisto dozė turi atitikti rekomenduojamą instrukcijoje vaisto kiekį, o joje turi būti didžiausias titras ar stiprumas, kuris nurodomas prašant registruoti.
3. Ėminys saugos tyrimui imamas iš partijos ar partijų, pagamintų laikantis gamybos proceso, aprašyto paraiškoje dėl leidimo prekiauti.

C. LABORATORINIAI TYRIMAI**1. Vienkartinės dozės saugos tyrimas**

Imunologinis veterinarinis vaistas turi būti skiriamas numatyta doze ir visais iš rekomenduojamų įvedimo būdų visoms tikslinėms gyvūnų rūšims ir kategorijoms, įskaitant mažiausios leistinos dozės amžiaus gyvūnus. Gyvūnus reikia stebėti, turi būti tikrinama, ar nėra sisteminės ar vietinės reakcijos požymių. Prireikus atliekama išsami makroskopinė ir mikroskopinė injekcijos vietos analizė po skerdimo. Turi būti pateikiami kiti objektyvūs kriterijai – rektinė temperatūra, zootechniniai rezultatai.

Gyvūnai stebimi ir tiriama tol, kol nebesitikima naujos reakcijos, tačiau bet kuriuo atveju stebėti ir tirti reikia ne trumpiau kaip 14 dienų nuo imunologinio veterinarinio vaisto įvedimo į organizmą.

2. Vienkartinio perdozavimo saugos tyrimas

Imunologinis veterinarinis vaistas skiriamas per didelę dozę ir visais iš rekomenduojamų naudojimo būdų jautriausiomis tikslinėms gyvūnų rūšims. Gyvūnai stebimi ir tikrinama, ar nėra sisteminės ar vietinės reakcijos požymių. Pateikiami kiti objektyvūs kriterijai – rektinė temperatūra, zootechniniai rezultatai.

Gyvūnai stebimi ir tiriama ne trumpiau kaip 14 dienų nuo imunologinio veterinarinio vaisto įvedimo į organizmą.

3. Pakartotinio vienkartinės dozės įvedimo į organizmą saugos tyrimas

Vienkartinė dozė pakartotinai skiriama, kai siekiama nustatyti, ar nekils nepageidaujama reakcija. Šie tyrimai turi būti atlikti su jautriausia tiksline gyvūnų rūšimi, skiriant imunologinį veterinarinį vaistą rekomenduojamu būdu.

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

4. Reprodukcinės funkcijos tyrimas

Reprodukcinės funkcijos tyrimas atliekamas kiekvieną kartą, kai yra duomenų, jog pradinė vaistinė medžiaga, iš kurios gautas imunologinis veterinarinis vaistas, gali kelti realią riziką. Reprodukcinė patinų, apvaisintų bei neapvaisintų patelių funkcija tiriama skyrus imunologinio veterinarinio vaisto rekomenduojamą dozę rekomenduotais būdais. Be to, turi būti ištirtas neigiamas poveikis palikuonims, taip pat teratogeninis ir abortą sukeliantis poveikis.

Šio tyrimo duomenys gali būti panaudoti kaip 1 pastraipoje aprašytų tyrimų duomenų dalis.

5. Imunologinių funkcijų tyrimas

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

6. Specialieji reikalavimai gyvosioms vakcinoms:**6.1. Vakcinų štamo perdavimas**

Reikia ištirti vakcinų štamo perdavimo galimybes nuo vakcinuoto gyvūno nevakcinuotiems tiksliniams gyvūnams, skiriant jį tokiu būdu, kuriuo perdavimo rizika yra didžiausia. Be to, gali prireikti ištirti, kaip tas štamas gali būti perduotas tiems kitos rūšies gyvūnams, kuriems imunologinis veterinarinis vaistas nėra skirtas, bet kurie gali būti jautrūs gyvajai vakcinai.

6.2. Išplitimas vakcinuoto gyvūno organizme

Reikia ištirti vakcinos štamų išplitimą vakcinuoto gyvūno organizme – nustatyti juos išmatose, šlapime, piene, kiaušiniuose, nosies ir kitose išskyrose. Gali prireikti nustatyti, kaip vakcinos štamai i plinta organizme, atkreipiant dėmesį į tuos organus, kur jie gali replikuotis. Šie tyrimai atliekami tada, kai gyvosios vakcinos yra skirtos apsaugoti maistui auginamus gyvūnus nuo gerai iširtų zoonozių.

6.3. Susilpnintų vakcinų virtimas virulentiškomis

Reikia ištirti susilpnintų vakcinų virtimą virulentiškomis, tyrimui naudojant gamybos etapo pagrindinės reprodukuojančios kultūros ir galutinio produkto mikroorganizmus, kai jie yra mažiausiai nusilpninti. Pirmą kartą turi būti vakcinuojama tokiu rekomenduojamu būdu, kai yra didžiausia tikimybė, jog vakcina virst virulentiška. Po to atliekami ne mažiau kaip penki persėjimai tiksliniams gyvūnams; jei agentai organizme dauginasi nepakankamai ir tiek persėjimų neįmanoma padaryti, atliekama kaip įmanoma daugiau persėjimų. Prireikus mikroorganizmai gali būti dauginami *in vitro* tarp persėjimų *in vivo*. Persėjimai atliekami tokiu iš numatytų įvedimo į organizmą būdų, kuriuo virulentiškumo reversijos tikimybė yra didžiausia.

6.4. Vakcinos štamo biologinės savybės

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

6.5. Genominių štamų rekombinacija

Reikia ištirti genomo rekombinacijos ar pasikeitimo galimybę su „lauko“ ar kitomis mikroorganizmų padermėmis.

7. Likučių tyrimai

Imunologinių veterinarinių vaistų likučių tyrimų paprastai atlikinėti nereikia. Tačiau jei naudojami adjuvantai ir (arba) konservantai, reikia atsižvelgti į tai, kad maisto produktuose gali būti tų medžiagų likučių. Prireikus tiriamas tokių likučių poveikis. Gyvųjų vakcinų nuo zoonozių atveju, be tyrimų, numatytų 6.2. punkte, dar reikia nustatyti likučius injekcijos vietoje.

Tuomet, remiantis likučių tyrimais, turi būti siūlomas karencijos laikas.

8. Sąveikos

Turi būti pateikiamos visos žinomos sąveikos su kitais produktais.

D. GAMYBINIAI TYRIMAI

Laboratorinių tyrimų duomenys papildomi gamybinių tyrimų duomenimis. Jų nepateikus, būtina nurodyti priežastį.

E. EKOTOKSIŠKUMO TYRIMAS

Ekotoksiškumo tyrimų tikslas – nustatyti potencialiai žalingą imunologinio veterinarinio vaisto naudojimo poveikį aplinkai ir priemonės, būtinas rizikos veiksniams mažinti.

Turi būti privalomai nustatytas visų prašomų registruoti imunologinių veterinarinių vaistų poveikis aplinkai, išskyrus atvejus, nurodytus 12 straipsnio 3 dalies j punkte ir 13 straipsnio 1 dalyje.

Poveikis aplinkai nustatomas dviem etapais.

Pirmasis etapas yra privalomas visais atvejais; jo metu tyrėjas turi įvertinti imunologinio veterinarinio vaisto, jo veikliosios medžiagos ar jo metabolitų galimo poveikio aplinkai apimtį, atsižvelgdamas į:

— tikslinę gyvūnų rūšį ir siūlomą naudojimo būdą, pvz., grupinį ar individualų gydymą,

- įvedimo į organizmą būdą, ypač jei yra galimybė imunologiniam veterinariniam vaistui patekti tiesiai į ekosistemą,
- tai, koku būdu imunologinį veterinarinį vaistą, jo veikliąsias medžiagas ar atitinkamus metabolitus gydyti gyvūnai išskiria į aplinką ir kiek laiko tos medžiagos išlieka išskyrose,
- nepanaudotų gaminių ar pakuotės sunaikinimo reikalavimus.

Jeigu po pirmo etapo paaiškėja, kad imunologinis veterinarinis vaistas gali patekti į aplinką, būtina atlikti antrąjį etapą – įvertinti potencialų imunologinio veterinarinio vaisto ekotoksiškumą. Vertinamas imunologinio veterinarinio vaisto poveikio aplinkai mastas ir trukmė, taip pat duomenys apie jo fizines ir chemines, farmakologines ir (arba) toksikologines savybes, nustatytas atlikus kitus šioje direktyvoje nurodytus tyrimus. Prireikus atliekami kiti imunologinio veterinarinio vaisto poveikio aplinkai tyrimai (dirvožemiui, vandeniui, orui, vandens sistemoms, kitiems organizmams).

Šie papildomi tyrimai atliekami pagal Tarybos direktyvos 67/548/EEB V priede nustatytus tyrimų planus, o kai reikalavimai nėra pakankamai išsamiai aprašyti šiuose dokumentuose, remiamasi kitais tarptautiniu mastu pripažintais imunologinių veterinarinių vaistų ir (arba) veikliųjų medžiagų bei (arba) išskirtų metabolitų tyrimo metodais. Tyrimų skaičius, pobūdis ir jų vertinimo kriterijai priklauso nuo mokslo pažangos lygio paraiškos pateikimo metu.

8 DALIS

Veiksmingumo tyrimai

A. ĮVADAS

1. Tyrimų, aprašytų šioje dalyje, tikslas – įrodyti arba patvirtinti imunologinio veterinarinio vaisto efektyvumą. Visi pareiškėjo pateikti duomenys apie imunologinio veterinarinio vaisto savybes, poveikį ir naudojimą turi būti patvirtinti konkrečių tyrimų rezultatais, o pastarieji pateikiami kartu su paraiška dėl leidimo prekiauti.
2. Duomenys ir dokumentai, pridedami prie paraiškos dėl leidimo prekiauti pagal 12 straipsnio 3 dalies j punktą ir 13 straipsnio 1 dalį, turi būti pateikiami laikantis šios dalies nuostatų.
3. Visi klinikiniai tyrimai atliekami pagal išsamų, gerai apgalvotą ir raštu išdėstytą tyrimų planą. Sudarant tyrimų planą ir atliekant tyrimus, turi būti užtikrinama tiriamųjų gyvūnų gerovė.

Klinikiniai tyrimai organizuojami, vykdomi, duomenys renkami, pateikiami ir patvirtinami pagal iš anksto raštu pateiktas metodikas.

4. Prieš atliekant bet kokią tyrimą, turi būti gautas rašytinis gyvūnų savininko sutikimas. Ypač svarbu raštu informuoti gyvūnų savininką apie dalyvavimo tyrime pasekmes, jei gali tekti sunaikinti tyrime dalyvavusius gyvūnus ar imti jų produktus. Tokio įspėjimo kopija su gyvūnų savininko parašu ir pasirašymo data pridedama prie tyrimo dokumentų.
5. Jei tyrimas atliekamas ne užkodavimo būdu, 58, 59 ir 60 straipsnio reikalavimai dėl veterinarinių vaistų ženklinimo taikomi ir veterinariniams klinikiškiems tyrimams naudojamiems preparatams. Visais atvejais etiketėje turi būti aiškiai ir nenutrūnusiai parašyta: „Tik klinikiškiems tyrimams“.

B. BENDRIEJI REIKALAVIMAI

1. Vakcinos štamai pasirenkami remiantis epizootiniais duomenimis.
2. Laboratoriniai efektyvumo tyrimai turi būti atlikti naudojant ir tuos kontrolinius gyvūnus, kuriems gydymas netaikytas.

Taigi laboratorinių tyrimų duomenis reikia papildyti klinikiškais gamybiniais tyrimais, naudojant kontrolinius negydytus gyvūnus.

Visi tyrimai turi būti pakankamai išsamiai aprašyti, kad juos kompetentingos institucijos prašymu būtų galima pakartoti kontroliniais tyrimais. Tyrėjas turi įrodyti visų taikytų metodikų pagrįstumą. Visi rezultatai turi būti kuo tikslesni.

Pateikiami ne tik teigiami, bet ir neigiami rezultatai.

3. Imunologinio veterinarinio vaisto efektyvumas turi būti įrodytas kiekvienai iš tikslinės gyvūnų rūšies kategorijų, naudojant vaistą kiekvienu iš numatytų būdų ir laikantis siūlomo įvedimo į organizmą schemas. Tinkamai vertintina pasyviai įgytų arba kolostrinių antikūnų įtaka vakcinos efektyvumui. Visi teiginiai apie apsauginio poveikio pradžią ir jo trukmę turi būti paremti tyrimų duomenimis.
4. Daugiavalenčių arba daugiakomponenčių imunologinių veterinarinių vaistų atveju tiriamas kiekvieno komponento efektyvumas. Jeigu imunologinį veterinarinį vaistą numatyta naudoti drauge su kitu veterinariniu vaistu ar tuo pačiu metu abu, reikia įrodyti jų suderinamumą.
5. Kai imunologinis veterinarinis vaistas yra rekomenduojamosios vakcinacijos schemas dalis, reikia įrodyti, kad jis veikia kaip pirminio imuniteto stimulatorius, modifikatorius arba daro įtaką visai vakcinacijos schemei.
6. Vartojama dozė, kurios kiekis atitiktų numatytą įpakavimo įdėkle ir kurios titras ar aktyvumas yra ne mažesnis, nei nurodyta paraiškoje dėl leidimo prekiauti.
7. Mėginiai efektyvumo tyrimams imami iš imunologinio veterinarinio vaisto partijos ar partijų, pagamintų laikantis tokio gamybos proceso aprašymo, kuris pateikiamas paraiškoje dėl leidimo prekiauti vaistu.
8. Diagnostinių imunologinių veterinarinių vaistų atveju pareiškėjas nurodo, kaip interpretuoti reakcijų rezultatus.

C. LABORATORINIAI TYRIMAI

1. Tyrimai efektyvumui įrodyti paprastai atliekami gerai kontroliuojamomis laboratorinėmis sąlygomis, užkrečiant tikslinį gyvūną po to, kai jis gavo imunologinį veterinarinį vaistą rekomenduojamomis sąlygomis. Užkrėtimo sąlygos turi būti kuo artimesnės natūralioms užsikrėtimo sąlygoms, pavyzdžiui, įvedamų organizmų kiekis ir užkrato įvedimo būdas.
2. Dokumentuose, jeigu įmanoma, reikia nurodyti imunologinio veterinarinio vaisto, panaudoto rekomenduojamam įvedimo į organizmą būdu, sukeltą tiksliniam gyvūnui imuninės reakcijos tipą (ląstelinis/humoralinis, vietinės/generalizuotos imunoglobulinų klasės).

D. KLINIKINIAI GAMYBINIAI TYRIMAI

1. Laboratoriniai tyrimai papildomi klinikinių gamybinių tyrimų rezultatais, jei nėra pateisinamų priežasčių to nedaryti.
2. Kai laboratoriniais tyrimais nepavyksta įrodyti imunologinio veterinarinio vaisto efektyvumo, galima pateikti tik klinikinių gamybinių tyrimų rezultatus.

9 DALIS

Imunologinių veterinarinių vaistų saugos ir efektyvumo tyrimų duomenys ir dokumentai

A. ĮVADAS

Kaip ir atliekant bet kokią kitą mokslinį darbą, imunologinių veterinarinių vaistų saugos ir efektyvumo tyrimų duomenys ir dokumentai turi prasidėti įvadu, kuriame apibrėžiamas objektas ir nurodomi tyrimai, atlikti pagal šio priedo 7 ir 8 dalių reikalavimus, taip pat santrauka ir literatūros nuorodos. Jei vienas ar keli iš 7 ir 8 dalyse nurodytų tyrimų nebuvo atlikti, būtina tai nurodyti bei pateikti paaiškinimą.

B. LABORATORINIAI TYRIMAI

Būtina pateikti šiuos visų tyrimų duomenis:

- 1) santrauką;
- 2) įstaigos, atlikusios tyrimą, pavadinimą;

- 3) išsamų tyrimo planą, kuriame aprašyti taikyti metodai, naudotos medžiagos ir aparatūra, gyvūnų rūšis, veislė ar padermė, kategorija, kilmė, identifikacija ir skaičius, taikytos laikymo ir šėrimo sąlygos (nurodyti, ar gyvūnai buvo be specifinių patogenų ir (arba) specifinių antikūnų), kiek ir kokių priedų buvo dedama į pašarą, nurodytina imunologinio veterinarinio vaisto dozė, naudojimo būdas, schema ir data bei taikyti statistiniai metodai;
- 4) kontrolinių gyvūnų duomenis, ar jie gavo *placebo*, ar visai nebuvo gydyti;
- 5) aprašytus visus bendrus ir atskirus stebėjimo duomenis, teigiamus ir neigiamus rezultatus, nurodant vidutinius dydžius ir nuokrypius. Duomenys turi būti pakankamai išsamiai aprašyti, kad būtų galima spręsti apie juos nepriklausomai nuo autoriaus interpretacijos. Pirminiai duomenys pateikiami lentelėmis, o tyrimų duomenis aprašant ir iliustruojant gali būti pridedamos užrašų kopijos, mikrofotografijos ir kt.;
- 6) žalingo poveikio kilmę, dažnumą ir trukmę;
- 7) gyvūnų skaičių, su kuriais tyrimai buvo nutraukti anksčiau, ir priežastis, kodėl taip įvyko;
- 8) statistinę rezultatų analizę, kai tai buvo numatyta tyrimų programoje, ir rezultatų įvairumą;
- 9) duomenis apie pasirodžiusias galimas gretutines ligas ir jų tolesnę eigą;
- 10) duomenis apie vaistus (kitus nei tiriamieji), kuriuos teko taikyti tyrimo metu;
- 11) objektyvų gautų tyrimų rezultatų aptarimą, pagal kurį galima spręsti apie vaisto saugą ir efektyvumą.

C. KLINIKINIAI GAMYBINIAI TYRIMAI

Duomenys apie klinikinius gamybinius tyrimus turi būti pakankamai išsamūs, kad juos būtų galima objektyviai vertinti. Būtina pateikti:

- 1) santrauką;
- 2) už tyrimus atsakingo asmens vardą, pavardę, pareigas ir kvalifikaciją;
- 3) imunologinio veterinarinio vaisto naudojimo vietą, datą ir gyvūno (-ų) savininko pavardę bei adresą;
- 4) tyrimų planą, kuriame aprašyti metodai, naudotos medžiagos ir aparatūra, imunologinių veterinarinių vaistų naudojimo būdas ir schema, dozė, gyvūnų kategorijos, stebėjimų trukmė, serologinės reakcijos ir kitokie gyvūnų tyrimai, atlikti po imunologinio veterinarinio vaisto naudojimo;
- 5) kontrolinių gyvūnų duomenis, ar jie gavo *placebo*, ar visai nebuvo gydyti;
- 6) identifikacinius duomenis apie kontrolinius ir eksperimentinius gyvūnus (tirtus grupiniu būdu ar individualiai), nurodant rūšį, veislę, amžių, svorį, lytį ir fiziologinę būklę;
- 7) trumpą auginimo būdo ir šėrimo aprašymą, patikslinant pašarų priedus ir kiekius;
- 8) visus klinikinių stebėjimų ir zootechninių rezultatų duomenis, nurodant vidutinius dydžius ir nuokrypius, o kai matavimai buvo atlikti su kiekvienu gyvūnu – ir individualių tyrimų duomenis;
- 9) visus palankius ar nepalankius klinikinių stebėjimų ir tyrimų rezultatų duomenis, nurodant klinikinių stebėjimų ir tyrimų rezultatų objektyvius aktyvumo duomenis, būtinus vertinant imunologinį veterinarinį vaistą, taip pat taikytus metodus ir gautų nuokrypių patikimumą;
- 10) poveikį gyvūnų zootechniniams rezultatams, pvz., dėlslumui, laktacijai, apsivaisinimui;
- 11) gyvūnų skaičių, su kuriais tyrimai buvo nutraukti anksčiau, ir priežastis, kodėl taip įvyko;
- 12) žalingo poveikio kilmę, dažnumą ir trukmę;
- 13) duomenis apie pasirodžiusias galimas gretutines ligas ir jų tolesnę eigą;

- 14) duomenis apie vaistus (kitus nei tiriamieji), taikytus prieš tyrimą, tyrimo metu arba per stebėjimo laikotarpį, bei apie pastebėtą jų sąveiką;
- 15) objektyvų gautų tyrimų rezultatų aptarimą, pagal kurį galima spręsti apie vaisto saugą ir efektyvumą.

D. BENDROSIOS IŠVADOS

Būtina pateikti bendrąsias išvadas apie tyrimus ir kontrolę, atliktus pagal 7 ir 8 dalių reikalavimus. Jose turi būti objektyvus gautų rezultatų aptarimas, kuris leistų spręsti apie imunologinio veterinarinio vaisto saugą ir efektyvumą.

E. BIBLIOGRAFINĖS NUORODOS

Pateikiamas išsamus cituotos literatūros, minimos A skirsnyje, sąrašas.

II PRIEDAS

A DALIS

**Panaikintos direktyvos ir jų vėlesni pakeitimai
(minimi 96 straipsnyje)**

Tarybos direktyva 81/851/EEB (OL L 317, 1981 11 6, p. 1)
 Tarybos direktyva 90/676/EEB (OL L 373, 1990 12 31, p. 15)
 Tarybos direktyva 90/677/EEB (OL L 373, 1990 12 31, p. 26)
 Tarybos direktyva 92/74/EEB (OL L 297, 1992 10 13, p. 12)
 Tarybos direktyva 93/40/EEB (OL L 214, 1993 8 24, p. 31)
 Tarybos direktyva 2000/37/EB (OL L 139, 2000 6 10, p. 25)

Tarybos direktyva 81/852/EEB (OL L 317, 1981 11 6, p. 16)
 Tarybos direktyva 87/20/EEB (OL L 15, 1987 1 17, p. 34)
 Tarybos direktyva 92/18/EEB (OL L 97, 1992 4 10, p. 1)
 Tarybos direktyva 93/40/EEB
 Komisijos direktyva 1999/104/EB (OL L 3, 2000 1 6, p. 18)

B DALIS

**Direktyvų nuostatų perkėlimo į nacionalinę teisę terminai
(minimi 96 straipsnyje)**

Direktyva	Perkėlimo terminas
Direktyva 81/851/EEB	1983 m. spalio 9 d.
Direktyva 81/852/EEB	1983 m. spalio 9 d.
Direktyva 87/20/EEB	1987 m. liepos 1 d.
Direktyva 90/676/EEB	1992 m. sausio 1 d.
Direktyva 90/677/EEB	1993 m. kovo 20 d.
Direktyva 92/18/EEB	1993 m. balandžio 1 d.
Direktyva 92/74/EEB	1993 m. gruodžio 31 d.
Direktyva 93/40/EEB	1995 m. sausio 1 d.
	1998 m. sausio 1 d. (1.7 straipsnis)
Direktyva 1999/104/EB	2000 m. sausio 1 d.
Direktyva 2000/37/EB	2001 m. gruodžio 5 d.

III PRIEDAS

KORELIACIJOS LENTELĖ

Ši direktyva	Direktyva 65/65/EEB	Direktyva 81/851/EEB	Direktyva 81/852/EEB	Direktyva 90/677/EEB	Direktyva 92/74/EEB
1 straipsnio 1 ir 2 punktai	1 straipsnio 1 ir 2 punktai	1 straipsnio 1 dalis			
1 straipsnio 3 punktas		1 straipsnio 2 dalies 2 įtrauka			
1 straipsnio 4 punktas	1 straipsnio 3 punktas	1 straipsnio 1 dalis			
1 straipsnio 5 ir 6 punktai		1 straipsnio 2 dalies 3 ir 4 įtraukos			
1 straipsnio 7 punktas				1 straipsnio 2 punktas	
1 straipsnio 8 punktas					1 straipsnis
1 straipsnio 9 punktas		5 straipsnio 3 pastraipos 8 punktas			
1 straipsnio 10–16 punktai		42 straipsnio b punkto 1 pastraipa			
1 straipsnio 17 punktas		50 straipsnio a punkto 1 dalies 2 pastraipa			
1 straipsnio 18 punktas		16 straipsnio 1 dalis			
1 straipsnio 19 punktas		18 straipsnio 1 dalis, išnaša			
2 straipsnis		2 straipsnio 1 dalis			
2 straipsnio 2 dalies 1 įtrauka		3 straipsnio 1 punkto 2 papunktis			
3 straipsnio 1 punkto 1 papunktis		2 straipsnio 3 dalis			
3 straipsnio 2 punktas				1 straipsnio 3 dalis	
3 straipsnio 3 ir 4 punktai	1 straipsnio 4 ir 5 punktai ir 2 straipsnio 3 dalis	1 straipsnio 1 dalis			
3 straipsnio 5 punktas		2 straipsnio 2 dalies 3 įtrauka			
3 straipsnio 6 punktas		1 straipsnio 4 punktas			
4 straipsnio 1 dalis				1 straipsnio 4 dalis	
4 straipsnio 2 dalis		3 straipsnis			
5 straipsnis		4 straipsnio 1 dalies 1 pastraipa			

Ši direktyva	Direktyva 65/65/EEB	Direktyva 81/851/EEB	Direktyva 81/852/EEB	Direktyva 90/677/EEB	Direktyva 92/74/EEB
6 straipsnis		4 straipsnio 2 dalies 1 pastraipa			
7 straipsnis		4 straipsnio 1 dalies 2 pastraipa			
8 straipsnis		4 straipsnio 1 dalies 3 pastraipa			
9 straipsnis		4 straipsnio 3 dalies 1 pastraipa			
10 straipsnio 1 ir 2 dalių 1 ir 2 pastraipos		4 straipsnio 4 dalies 1 ir 2 pastraipos			
10 straipsnio 2 dalies 3 pastraipa					2 straipsnio 1 dalies 2 pastraipa
11 straipsnis		4 straipsnio 4 dalies 3 pastraipa			
12 straipsnio 1 dalis		5 straipsnio 1 pastraipa			
12 straipsnio 2 dalis		5 straipsnio 2 pastraipa			
12 straipsnio 3 dalies a-i punktai		5 straipsnio 3 pastraipos 1–9 punktai	1 straipsnio 1 pastraipa		
12 straipsnio 3 dalies j punktas		5 straipsnio 3 pastraipos 10 punktas, 1 pastraipa			
12 straipsnio 3 dalies k-n punktai		5 straipsnio 3 pastraipos 11–14 punktai			
13 straipsnio 1 dalis		5 straipsnio 3 pastraipos 10 punktas, 2 pastraipa			
13 straipsnio 2 dalis			1 straipsnio 2 pastraipa		
14 straipsnis		5 straipsnio a punktas			
15 straipsnio 1 dalis		6 straipsnis			
15 straipsnio 2 ir 3 dalys		7 straipsnis			
16 straipsnis					6 straipsnis
17 straipsnio 1 dalis					7 straipsnio 1 dalis
17 straipsnio 2 dalis					7 straipsnio 3 dalis
17 straipsnio 3 dalis					4 straipsnio 2 pastraipa
18 straipsnis					8 straipsnis
19 straipsnis					9 straipsnis
20 straipsnio 1 pastraipa					2 straipsnio 3 dalis

20 straipsnio 2 pastraipa					9 straipsnis
21 straipsnis			8 straipsnis		
22 straipsnis			8 straipsnio a punktas		
23 straipsnis			9 straipsnis		
24 straipsnis			10 straipsnis		
25 straipsnis			5 straipsnio b punktas		
26 straipsnio 1 ir 2 dalys			12 straipsnis		
26 straipsnio 3 dalis			15 straipsnio 2 dalis		
27 straipsnio 1 dalis			14 straipsnio 1 dalies 1 pastraipa		
27 straipsnio 2 dalis			14 straipsnio 1 dalies 2 pastraipa		
27 straipsnio 3 dalis			14 straipsnio 2 dalis		
27 straipsnio 4 ir 5 dalys			14 straipsnio 3 ir 4 dalys		
28 straipsnis			15 straipsnio 1 dalis		
29 straipsnis			13 straipsnis		
30 straipsnis			11 straipsnis		
31 straipsnio 1 dalis			16 straipsnio 1 dalis		
31 straipsnio 2 dalis			16 straipsnio 2 dalis	2 straipsnis	
31 straipsnio 3 dalis			16 straipsnio 3 dalis		
32 straipsnio 1 dalis			17 straipsnio 3 dalis		
32 straipsnio 2 dalis			17 straipsnio 1 dalis		
32 straipsnio 3 dalis			17 straipsnio 2 dalis		
32 straipsnio 4 dalis			17 straipsnio 4 dalis		
33 straipsnis			18 straipsnis		
34 straipsnis			19 straipsnis		
35 straipsnis			20 straipsnis		
36 straipsnis			21 straipsnis		
37 straipsnis			22 straipsnio 1 dalis		

Ši direktyva	Direktyva 65/65/EEB	Direktyva 81/851/EEB	Direktyva 81/852/EEB	Direktyva 90/677/EEB	Direktyva 92/74/EEB
38 straipsnis		Direktyva 81/851/EEB 22 straipsnio 2, 3 ir 4 dalys			
39 straipsnis		23 straipsnis			
40 straipsnis		23 straipsnio a punktas			
41 straipsnis		23 straipsnio b punktas			
42 straipsnis		23 straipsnio c punktas			
43 straipsnis		22 straipsnio 5 dalis			
44 straipsnis		24 straipsnis			
45 straipsnis		25 straipsnis			
46 straipsnis		26 straipsnis			
47 straipsnis		28 straipsnio 1 dalis			
48 straipsnis		28 straipsnio 2 dalis			
49 straipsnis		28 straipsnio 3 dalis			
50 straipsnis		27 straipsnis			
51 straipsnis		27 straipsnio a punktas			
52 straipsnis		29 straipsnis			
53 straipsnis		31 straipsnis			
54 straipsnis		32 straipsnis			
55 straipsnio 1 dalis		30 straipsnio 1 dalies 1 ir 2 pastraipos			
55 straipsnio 2 dalis		30 straipsnio 1 dalies 3 pastraipa			
55 straipsnio 3 dalis		30 straipsnio 2 dalis			
56 straipsnis		33 straipsnis			
57 straipsnis				3 straipsnis	
58 straipsnio 1–3 dalys		43 straipsnis			
58 straipsnio 4 dalis		47 straipsnis			
59 straipsnio 1 dalis		44 straipsnis			
59 straipsnio 2 dalis		45 straipsnis			

59 straipsnio 3 dalis			47 straipsnis		
60 straipsnis			46 straipsnis		
61 straipsnio 1 dalis			48 straipsnio 1 pastraipa		
61 straipsnio 2 dalis			48 straipsnio 2 pastraipa		
61 straipsnio 3 dalis			48 straipsnio 3 pastraipa		
62 straipsnis			49 straipsnio 1 pastraipa		
63 straipsnis			50 straipsnis		
64 straipsnio 1 dalis					2 straipsnio 2 dalis
64 straipsnio 2 dalis					7 straipsnio 2 dalis
65 straipsnio 1 dalis			50 straipsnio a punkto 1 dalies 1 ir 3 pastraipos		
65 straipsnio 2, 3 ir 4 dalys			50 straipsnio a punkto 2, 3 ir 4 dalys		
66 straipsnis			50 straipsnio b punktas		
67 straipsnis			4 straipsnio 3 dalies 3 pastraipa		
68 straipsnis			1 straipsnio 5 dalis		
69 straipsnis			50 straipsnio c punktas		
70 straipsnis			4 straipsnio 5 dalis		
71 straipsnis				4 straipsnis	
72 straipsnis			42 straipsnio e punktas		
73 straipsnis			42 straipsnio a punktas		
74 straipsnis			42 straipsnio c punktas		
75 straipsnis			42 straipsnio d punktas		
76 straipsnis			42 straipsnio f punktas		
77 straipsnio 1 dalis			42 straipsnio g punktas		
77 straipsnio 2 dalis			42 straipsnio b punktas		
78 straipsnis			42 straipsnio h punktas		
79 straipsnis			42 straipsnio i punktas		
80 straipsnio 1 dalis			34 straipsnio 1 ir 2 pastraipos		

Ši direktyva	Direktyva 65/65/EEB	Direktyva 81/851/EEB	Direktyva 81/852/EEB	Direktyva 90/677/EEB	Direktyva 92/74/EEB
80 straipsnio 2 dalis					
80 straipsnio 3 dalis		34 straipsnio 3 pastraipa		3 straipsnio 1 dalis	
81 straipsnio 1 dalis		35 straipsnis			
81 straipsnio 2 dalis				3 straipsnio 2 dalis	
82 straipsnis				3 straipsnio 3 dalis	
83 straipsnis		36 straipsnis			
84 straipsnis		37 straipsnis			
85 straipsnis		38 straipsnis			
86 straipsnis					4 straipsnio 1 pastraipa
87 straipsnis		38 straipsnio a punktas			
88 straipsnis			2 straipsnio a punktas		
89 straipsnis		42 straipsnio j punktas	2 straipsnio b punktas		
90 straipsnis		39 straipsnis			
91 straipsnis		42 straipsnis			
92 straipsnis					5 straipsnis
93 straipsnis		24 straipsnio a punktas			
94 straipsnis		40, 41 straipsniai, 49 straipsnio 2 pastraipa			
95 straipsnis		4 straipsnio 2 dalies 2 pastraipa			
96 straipsnis	—	—	—	—	—
97 straipsnis	—	—	—	—	—
98 straipsnis	—	—	—	—	—
I priedas			Priedas		
II priedas	—	—	—	—	—
III priedas	—	—	—	—	—