

32001L0082

L 311/1

DZIENNIK URZĘDOWY WSPÓLNOT EUROPEJSKICH

28.11.2001

**DYREKTYWA 2001/82/WE PARLAMENTU EUROPEJSKIEGO I RADY****z dnia 6 listopada 2001 r.****w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do weterynaryjnych produktów leczniczych**

PARLAMENT EUROPEJSKI I RADA UNII EUROPEJSKIEJ,

uwzględniając Traktat ustanawiający Wspólnotę Europejską, w szczególności jego art. 95,

uwzględniając wniosek Komisji,

uwzględniając opinię Komitetu Ekonomiczno-Społecznego <sup>(1)</sup>,

stanowiąc zgodnie z procedurą ustanowioną w art. 251 Traktatu <sup>(2)</sup>,

a także mając na uwadze, co następuje:

(1) Dyrektywa Rady 81/851/EWG z dnia 28 września 1981 r. w sprawie zbliżenia ustawodawstw Państw Członkowskich odnoszących się do weterynaryjnych produktów leczniczych <sup>(3)</sup>, dyrektywa Rady 81/852/EWG z dnia 28 września 1981 r. w sprawie zbliżenia przepisów Państw Członkowskich odnoszących się do norm analitycznych, farmakologiczno-toksykologicznych i klinicznych oraz protokołów związanych z badaniem weterynaryjnych produktów leczniczych <sup>(4)</sup>, dyrektywa Rady 90/677/EWG z dnia 13 grudnia 1990 r. rozszerzająca zakres dyrektywy 81/851/EWG w sprawie zbliżenia ustawodawstw Państw Członkowskich odnoszących się do weterynaryjnych produktów leczniczych i ustanawiająca dodatkowe przepisy w odniesieniu do immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych <sup>(5)</sup>, oraz dyrektywa Rady 92/74/EWG z dnia 22 września 1992 r. rozszerzająca zakres dyrektywy 81/851/EWG w sprawie zbliżenia przepisów ustawowych, wykonawczych lub działań administracyjnych dotyczących weterynaryjnych produktów leczniczych i ustanawiająca dodatkowe przepisy w odniesieniu do weterynaryjnych homeopatycznych produktów leczniczych <sup>(6)</sup> zostały wielokrotnie i istotnie zmienione; dla

przejrzystości i racjonalności powyższej dyrektywy powinny być skodyfikowane poprzez połączenie ich w jeden tekst.

(2) Podstawowym celem wszelkich regulacji dotyczących produkcji i dystrybucji weterynaryjnych produktów leczniczych musi być ochrona zdrowia publicznego.

(3) Jednakże, ten cel musi zostać osiągnięty za pomocą środków, które nie będą utrudniać rozwoju przemysłu i obrotu produktami leczniczymi we Wspólnocie.

(4) O ile Państwa Członkowskie ustanowiły już pewne przepisy prawne, rozporządzenia lub działania administracyjne dotyczące weterynaryjnych produktów leczniczych, to przepisy te różnią się w istotnych zasadach. Utrudnia to handel produktami leczniczymi wewnątrz Wspólnoty, tym samym bezpośrednio wpływając na funkcjonowanie rynku wewnętrznego.

(5) Takie przeszkody muszą zostać, odpowiednio, usunięte; pociąga to za sobą zbliżanie odpowiednich przepisów.

(6) Z punktu widzenia zdrowia publicznego i swobodnego przepływu weterynaryjnych produktów leczniczych koniecznym jest, aby właściwe władze posiadały do swojej dyspozycji użyteczne informacje o zatwierdzonych weterynaryjnych produktach leczniczych, w formie zatwierdzonych streszczeń charakterystyk produktów.

(7) Z wyjątkiem tych produktów leczniczych, które podlegają zcentralizowanej wspólnotowej procedurze dopuszczenia, ustanowionej przez rozporządzenie Rady (EWG) nr 2309/93 z dnia 22 lipca 1993 r., ustanawiające wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiające Europejską Agencję ds. Oceny Produktów Leczniczych <sup>(7)</sup>, pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w jednym Państwie Członkowskim powinno być uznawane przez właściwe władze innego Państwa Członkowskiego, chyba, że istnieją poważne podstawy do przypuszczeń, że dopuszczany weterynaryjny produkt leczniczy może stwarzać

<sup>(1)</sup> Dz.U. C 75 z 15.3.2000, str. 11.

<sup>(2)</sup> Opinia Parlamentu Europejskiego z dnia 3 lipca 2001 r. (dotychczas nieopublikowana w Dzienniku Urzędowym) i decyzja Rady z dnia 27 września 2001 r.

<sup>(3)</sup> Dz.U. L 317 z 6.11.1981, str. 1. Dyrektywa ostatnio zmieniona dyrektywą Komisji 2000/37/WE (Dz.U. L 139 z 10.6.2000, str. 25).

<sup>(4)</sup> Dz.U. L 317 z 6.11.1981, str. 16. Dyrektywa ostatnio zmieniona dyrektywą Komisji 1999/104/WE (Dz.U. L 3 z 6.1.2000, str. 18).

<sup>(5)</sup> Dz.U. L 373 z 31.12.1990, str. 26.

<sup>(6)</sup> Dz.U. L 297 z 13.10.1992, str. 12.

<sup>(7)</sup> Dz.U. L 214 z 24.8.1993, str. 1. Rozporządzenie zmienione rozporządzeniem Komisji (WE) 649/98 (Dz.U. L 88 z 24.3.1998, str. 7).

- zagrożenie dla zdrowia ludzi lub zwierząt lub dla środowiska naturalnego; w przypadku braku zgody między Państwami Członkowskimi na temat jakości, bezpieczeństwa lub skuteczności produktu leczniczego, powinna być przedsięwzięta, na poziomie wspólnotowym, naukowa ocena prowadząca do jednej decyzji w zakresie niezgodności, wiążąc zainteresowane Państwa Członkowskie. Decyzja ta powinna być przyjęta w drodze szybkiej procedury zapewniającej ścisłą współpracę między Komisją a Państwami Członkowskimi.
- (8) W tym celu powinien być ustanowiony Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych, zgodnie z Europejską Agencją ds. Oceny Produktów Leczniczych ustanowioną w wymienionym uprzednio rozporządzeniu (EWG) nr 2309/93.
- (9) Niniejsza dyrektywa stanowi pierwszy etap do osiągnięcia celu, jakim jest swobodny przepływ weterynaryjnych produktów leczniczych. Jednakże, w tym celu, niezbędne są nowe środki, w świetle zdobytego doświadczenia — szczególnie w ramach Komitetu ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych dla usunięcia pozostających przeszkód swobody przepływu.
- (10) Pasze z zawartością substancji leczniczych nie mieszczą się w zakresie niniejszej dyrektywy. Jednakże, niezbędne jest, zarówno z uwagi na zdrowie publiczne jak i z powodów ekonomicznych, zakazanie używania nie zatwierdzonych produktów leczniczych w wytwarzaniu pasz z zawartością substancji leczniczych.
- (11) Pojęcie szkodliwości i skuteczności terapeutycznej może być zbadane jedynie we wzajemnym odniesieniu i ma tylko relatywne znaczenie, zależne od postępu wiedzy naukowej i użytku, do którego produkt leczniczy jest przeznaczony. Szczegółowe dane i dokumenty, które muszą towarzyszyć wnioskowi o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu muszą wykazywać, że korzyści wynikające ze skuteczności przeważają nad potencjalnym zagrożeniem. Wniosek bez takiego dowodu musi zostać odrzucony.
- (12) Odmawia się pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w przypadku, gdy produkt leczniczy nie przynosi skutków terapeutycznych lub w przypadku, gdy taki skutek nie był dostatecznie udowodniony. Pojęcie skuteczności terapeutycznej musi być rozumiane jako będące skutecznością przyrzeczoną przez wytwórcę.
- (13) Odmawia się pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w przypadku, gdy wskazany okres wycofania nie jest wystarczająco długi, aby wyeliminować zagrożenia zdrowia wynikające z pozostałości.
- (14) Przed wprowadzeniem do obrotu immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych, wytwórca musi przedstawić swoją zdolność do zapewnienia spójności składu każdej serii.
- (15) Właściwe władze powinny być także upoważnione do wprowadzenia zakazu używania immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego, gdy immunologiczne reakcje lecnego zwierzęcia będą zakłócać krajowy lub wspólnotowy program diagnozy, zwalczania lub kontroli choroby zwierzęcej.
- (16) Przede wszystkim pożądanym jest zaopatrzenie użytkowników homeopatycznych produktów leczniczych w bardzo jasne wskazówki o ich charakterze homeopatycznym oraz w wystarczające gwarancje dotyczące ich jakości i bezpieczeństwa.
- (17) Reguły dotyczące wytwarzania, kontroli i inspekcji homeopatycznych produktów leczniczych weterynaryjnych muszą być zharmonizowane, aby pozwolić na obieg w całej Wspólnocie produktów leczniczych posiadających wysoką jakość i stopień bezpieczeństwa.
- (18) Mając na uwadze szczegółowe charakterystyki tych homeopatycznych weterynaryjnych produktów leczniczych, takie jak, bardzo niski poziom czynnych cząstek, które zawierają, oraz trudność zastosowania do nich konwencjonalnych metod statystycznych odnoszących się do prób klinicznych, pożądanym jest zapewnienie specjalnej, uproszczonej procedury rejestracji dla tych tradycyjnych homeopatycznych produktów leczniczych, które są wprowadzane do obrotu bez wskazań terapeutycznych w formie farmaceutycznej, i w dawce, która nie powoduje ryzyka dla zwierzęcia.
- (19) Powszechne reguły regulujące wprowadzenie do obrotu weterynaryjnych produktów leczniczych muszą być zastosowane w odniesieniu do homeopatycznych weterynaryjnych produktów leczniczych wprowadzonych do obrotu ze wskazówkami terapeutycznymi lub w formie, która może przedstawiać istniejące ryzyko, które musi być zrównoważone w stosunku do przewidywanych skutków terapeutycznych. Państwa Członkowskie powinny być zdolne do wprowadzenia szczegółowych reguł dla oceny wyników badań i prób mających na celu stworzenie bezpieczeństwa i skuteczności tych produktów leczniczych przeznaczonych dla zwierząt domowych i gatunków egzotycznych, pod warunkiem, że powiadomią o nich Komisję;
- (20) W celu lepszej ochrony zdrowia zwierząt i ludzi i aby uniknąć niepotrzebnego dublowania wysiłków podczas rozpatrywania wniosku o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, Państwa Członkowskie powinny systematycznie sporządzać sprawozdania w odniesieniu do każdego weterynaryjnego produktu leczniczego, który uzyskuje od nich pozwolenie, oraz na wniosek wymieniać te sprawozdania. Ponadto, Państwo Członkowskie powinno być zdolne do zawieszenia rozpatrywania wniosku o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu tym weterynaryjnym produktem leczniczym, który jest w danej chwili aktywnie rozważany w innym Państwie Członkowskim z zamiarem uznania decyzji podjętej przez to ostatnie Państwo Członkowskie.
- (21) W celu ułatwienia przepływu weterynaryjnych produktów leczniczych i aby zapobiec powtarzaniu badań przeprowadzanych w jednym Państwie Członkowskim w innym, do

- weterynaryjnych produktów leczniczych muszą być zastosowane minimalne wymagania dotyczące wytwarzania, przywozu z państw trzecich oraz uzyskania odpowiedniego pozwolenia.
- (22) Jakość weterynaryjnych produktów leczniczych wytwarzanych na terenie Wspólnoty powinna być zagwarantowana przez wymaganą zgodność z zasadami dobrej praktyki wytwarzania produktów leczniczych niezależnie od końcowego miejsca przeznaczenia produktów leczniczych.
- (23) Należy przedsięwziąć środki dla zapewnienia, że dystrybutorzy produktów leczniczych weterynaryjnych posiadają pozwolenie Państwa Członkowskiego i prowadzą odpowiednią dokumentację.
- (24) Normy i protokoły dotyczące przeprowadzania badań i prób dotyczących weterynaryjnych produktów leczniczych stanowią skuteczny środek kontroli tych produktów, a zatem skuteczny środek ochrony zdrowia publicznego i mogą ułatwić obrót tymi produktami przez ustanowienie jednolitych reguł mających zastosowanie do badań i opracowywania akt sprawy, pozwalając właściwym władzom na podjęcie decyzji w oparciu o ujednolicone badania i w odniesieniu do ujednoliconych kryteriów, pomagając w ten sposób w zapobieganiu różnicom w ocenie.
- (25) Zalecane jest bardziej dokładne zastrzeżenie przypadków, w których wyniki badań farmakologicznych i toksykologicznych oraz prób klinicznych nie muszą być dostarczone z uwagi na uzyskiwanie pozwolenia dla weterynaryjnego produktu leczniczego, który jest w sposób istotny podobny do produktu innowacyjnego, z zapewnieniem, że innowacyjne formy nie są dyskryminowane. Jednakże, istnieją powody wynikające z porządku publicznego, aby nie powtarzać badań na zwierzętach, bez nadrzędnego powodu.
- (26) W związku z ustanawianiem rynku wewnętrznego, rezygnacją z określonych kontroli dla zagwarantowania jakości weterynaryjnych produktów leczniczych przywożonych z państw trzecich może mieć miejsce tylko wtedy, gdy Wspólnota dokonała odpowiednich uzgodnień, aby zapewnić, że wymagane kontrole przeprowadzane są przez kraj wywozu.
- (27) Aby zapewnić stałe bezpieczeństwo weterynaryjnych produktów leczniczych będących w obrocie, niezbędne jest zapewnienie, aby system zbierania danych o działaniach niepożądanych we Wspólnocie był stale dostosowywany uwzględniając postęp naukowy i techniczny.
- (28) W celu ochrony zdrowia publicznego należy zbierać i analizować wszelkie istotne dane, dotyczące działań niepożądanych u ludzi, związane ze stosowaniem weterynaryjnych produktów leczniczych.
- (29) System zbierania danych o działaniach niepożądanych powinien brać pod uwagę dostępne dane na temat braku skuteczności.
- (30) Dodatkowo, zbieranie informacji dotyczących działań niepożądanych wywołanych użyciem niezgodnym z informacją podaną na opakowaniu, sprawdzanie ważności i okresu wycofania oraz potencjalnych problemów środowiskowych mogą przyczynić się do poprawy regularnego monitorowania właściwego stosowania weterynaryjnych produktów leczniczych.
- (31) Należy wziąć pod uwagę zmiany powstające w wyniku międzynarodowego uzgodnienia definicji, terminologii oraz rozwoju technologicznego w obszarze nadzoru farmakologicznego.
- (32) Wzrastające wykorzystywanie systemu elektronicznego przekazywania informacji na temat działań niepożądanych wywołanych przez weterynaryjne produkty lecznicze znajdujące się w obrocie na terytorium Wspólnoty ma na celu umożliwienie powstania jednego miejsca zbierania zgłoszeń dotyczących działań niepożądanych zapewniając jednocześnie, że ta informacja została podana do wiadomości właściwym władzom wszystkich Państw Członkowskich.
- (33) W interesie Wspólnoty leży zapewnienie, aby systemy zbierania danych o działaniach niepożądanych dla produktów leczniczych, które uzyskują centralne pozwolenie jak również dla tych, które otrzymują pozwolenie oparte na innych procedurach, były spójne.
- (34) Posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu są w swoich działaniach czynnie odpowiedzialni za bieżący nadzór farmakologiczny produktów leczniczych weterynaryjnych, które wprowadzają do obrotu.
- (35) Środki niezbędne do wykonania niniejszej dyrektywy przyjmuje się zgodnie z decyzją Rady 1999/468/WE z dnia 28 czerwca 1999 r. ustanawiającą warunki wykonywania uprawnień wykonawczych przyznanych Komisji <sup>(1)</sup>.
- (36) W celu poprawy ochrony zdrowia publicznego niezbędne jest określenie, że środki spożywcze przeznaczone do spożycia przez ludzi nie mogą pochodzić od zwierząt, które przechodziły próby kliniczne weterynaryjnych produktów leczniczych, chyba, że maksymalny limit pozostałości został ustalony dla pozostałości weterynaryjnych produktów leczniczych, zgodnie z przepisami rozporządzenia Rady (EWG) nr 2377/90 z dnia 26 czerwca 1990 r. ustanawiającego wspólnotową procedurę określania maksymalnych limitów pozostałości weterynaryjnych produktów leczniczych w środkach spożywczych pochodzenia zwierzęcego <sup>(2)</sup>.
- (37) Komisja jest upoważniona do przyjęcia koniecznych zmian w celu dostosowania załącznika 1 do postępu naukowego i technicznego.

<sup>(1)</sup> Dz.U. L 184 z 17.7.1999, str. 23.

<sup>(2)</sup> Dz.U. L 224 z 18.8.1990, str. 1. Rozporządzenie ostatnio zmienione rozporządzeniem Komisji (WE) 1274/2001 (Dz.U. L 175 z 28.6.2001, str. 14).

(38) Niniejsza dyrektywa nie wpływa na zobowiązania Państw Członkowskich dotyczące terminów transpozycji dyrektyw określonych w załączniku II część B,

— chemiczne, np.

pierwiastki, naturalnie występujące materiały chemiczne i produkty chemiczne uzyskane drogą przemiany chemicznej lub syntezy.

PRZYJMUJĄ NINIEJSZĄ DYREKTYWĘ:

#### TYTUŁ I

#### DEFINICJE

##### Artykuł 1

Do celów niniejszej dyrektywy następujące wyrażenia otrzymują znaczenia:

##### 1. Lek gotowy:

Jakikolwiek gotowy produkt leczniczy wprowadzony do obrotu pod specjalną nazwą i w specjalnym opakowaniu.

##### 2. Weterynaryjny produkt leczniczy:

Jakakolwiek substancja lub połączenie substancji przeznaczone do leczenia lub zapobiegania chorobom u zwierząt.

Jakakolwiek substancja lub połączenie substancji, które mogą być podawane zwierzętom w celu stawiania diagnozy leczniczej lub przywracania, korygowania lub modyfikacji funkcji fizjologicznych u zwierząt, jest traktowana tak jak weterynaryjny produkt leczniczy.

##### 3. Gotowy weterynaryjny produkt leczniczy:

Jakikolwiek weterynaryjny produkt leczniczy przygotowany wcześniej, który nie jest zgodny z definicją leków gotowych i który jest wprowadzany do obrotu w formie farmaceutycznej, która może być stosowana bez dalszego przetwarzania.

##### 4. Substancja:

Jakakolwiek materia niezależnie od pochodzenia, które może być

— ludzkie, np.

krw ludzka i produkty z krwi ludzkiej;

— zwierzęce, np.

mikroorganizmy, całe zwierzęta, części organów, wydzieliny zwierzęce, toksyny, wyciągi, produkty z krwi;

— roślinne, np.

mikroorganizmy, rośliny, części roślin, wydzieliny warzyw, wyciągi;

##### 5. Mieszanka wstępna dla paszy z zawartością substancji leczniczych:

Jakikolwiek weterynaryjny produkt leczniczy przygotowany wstępnie w celu dalszego wytwarzania paszy z zawartością substancji leczniczych.

##### 6. Pasze z zawartością substancji leczniczych:

Każda mieszanka weterynaryjnego produktu leczniczego lub produktów oraz paszy lub pasz, która została przygotowana do wprowadzenia do obrotu i przeznaczona dla karmienia zwierząt bez dalszego przetwarzania z uwagi na jej lecznicze i profilaktyczne właściwości lub inne wartości jako produkt leczniczy objęty pkt. 2.

##### 7. Immunologiczny weterynaryjny produkt leczniczy:

Weterynaryjny produkt leczniczy podawany zwierzętom w celu wytworzenia odporności czynnej lub biernej lub do diagnostyki stanu odporności.

##### 8. Homeopatyczny weterynaryjny produkt leczniczy:

Jakikolwiek weterynaryjny produkt leczniczy przygotowany z produktów, substancji lub kompozycji zwanych zapasami homeopatycznymi zgodnie z homeopatyczną procedurą wytwarzania opisaną w Farmakopei Europejskiej lub, w razie jej braku, przez farmakopee używane oficjalnie w Państwach Członkowskich.

Homeopatyczny weterynaryjny produkt leczniczy może także zawierać pewną ilość zasad.

##### 9. Okres wycofania:

Okres czasu wymagany między ostatnim podaniem zwierzętom weterynaryjnego produktu leczniczego w normalnych warunkach podawania a produkcją środków spożywczych z tych zwierząt, w celu zapewnienia, że takie środki spożywcze nie zawierają pozostałości w ilościach przekraczających maksymalne limity ustanowione w zastosowaniu rozporządzenia (EWG) nr 2377/90.

##### 10. Działanie niepożądane:

Reakcja, która jest szkodliwa i niezamierzona i która pojawia się przy dawkach normalnie użytych dla zwierząt w profilaktyce, diagnozowaniu lub leczeniu choroby lub modyfikacji funkcji fizjologicznej.

##### 11. Działanie niepożądane u ludzi:

Reakcja, która jest szkodliwa i niezamierzona i która pojawia się u człowieka w następstwie kontaktu z lekiem weterynaryjnym.



12. *Poważne działanie niepożądane:*

Działanie niepożądane, które powoduje śmierć, jest zagrożeniem dla życia, powoduje istotną niezdolność lub niesprawność, jest wrodzoną anomalią/ wadą wrodzoną, lub które powoduje stałe lub przedłużone objawy u leczonych zwierząt.

13. *Nieoczekiwane działanie niepożądane:*

Działanie niepożądane, którego rodzaj, powaga lub wynik nie jest zgodny ze streszczeniem charakterystyki produktu.

14. *Okresowo aktualizowane sprawozdania dotyczące bezpieczeństwa:*

Sprawozdania okresowe zawierające zapisy określone w art. 75.

15. *Badania nadzoru poddystrybucyjnego:*

Badania farmako-epidemiologiczne lub próby kliniczne prowadzone zgodnie z warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, prowadzone w celu identyfikacji i badania zagrożenia bezpieczeństwa w odniesieniu do dopuszczonego weterynaryjnego produktu leczniczego.

16. *Stosowanie niezgodne z instrukcją:*

Stosowanie weterynaryjnego produktu leczniczego niezgodne ze streszczeniem charakterystyki produktu, włączając do tego niewłaściwe zastosowanie lub poważne nadużycie produktu.

17. *Handel hurtowy weterynaryjnymi produktami leczniczymi:*

Wszelka działalność obejmująca kupno, sprzedaż, przywóz, wywóz lub inne transakcje handlowe dotyczące weterynaryjnych produktów leczniczych, bez względu na to czy przynoszą one dochód, z wyjątkiem

- dostawy dokonywanej przez wytwórcę weterynaryjnych produktów leczniczych produkowanych przez siebie,
- dostaw detalicznych weterynaryjnych produktów leczniczych przez osoby upoważnione do dokonywania takich dostaw zgodnie z art. 66.

18. *Agencja:*

Europejska Agencja ds. Badania Produktów Leczniczych powołana rozporządzeniem (EWG) nr 2309/93.

19. *Ryzyko dla zdrowia człowieka lub zwierzęcia lub dla środowiska naturalnego:*

Wszelkie ryzyko odnoszące się do jakości, bezpieczeństwa, skuteczności weterynaryjnego produktu leczniczego.

TYTUŁ II

ZAKRES

Artykuł 2

Przepisy niniejszej dyrektywy dotyczą weterynaryjnych produktów leczniczych przewidzianych do wprowadzenia do

obrotu między innymi w postaci produktów leczniczych, gotowych weterynaryjnych produktów leczniczych, oraz mieszanek wstępnych dla paszy z zawartością substancji leczniczych.

## Artykuł 3

Niniejszej dyrektywy nie stosuje do:

1. Paszy z zawartością substancji leczniczych zgodnie z definicją zawartą w dyrektywie Rady 90/167/EWG z dnia 26 marca 1990 ustanawiającej warunki przygotowania, wprowadzania do obrotu i użycia pasz leczniczych we Wspólnocie <sup>(1)</sup>;

Jednakże pasze z zawartością substancji leczniczych mogą być sporządzane wyłącznie z mieszanek wstępnych, które zostały dopuszczone na mocy niniejszej dyrektywy;

2. Unieczynnione immunologiczne weterynaryjne produkty lecznicze, które zostały wytworzone z patogenów i antygenów uzyskanych od zwierzęcia lub zwierząt z miejsca przetrzymania i użyte do leczenia tego zwierzęcia lub zwierząt z tego gospodarstwa w tej samej lokalizacji;
3. Każdy produkt leczniczy przygotowany w aptece na podstawie recepty dla pojedynczego zwierzęcia (powszechnie znane jako formuła recepturowa);
4. Każdy produkt leczniczy przygotowany w aptece na podstawie recepty z farmakopei i który jest przeznaczony do bezpośredniej dostawy do użytkownika końcowego (powszechnie znane jako formuła objęta lekospisem);
5. Weterynaryjne produkty lecznicze oparte na izotopach radioaktywnych;
6. Wszelkie dodatki objęte dyrektywą Rady 70/524/EWG z dnia 23 listopada 1970 r. dotyczącą dodatków paszowych <sup>(2)</sup>, które zostały dodane do pasz zwierzęcych i dodatkowych pasz zwierzęcych zgodnie z niniejszą dyrektywą. Niemniej jednak Państwa Członkowskie mogą podczas wprowadzania w życie art. 10 ust. 1 lit. c) i ust. 2 wziąć pod uwagę produkty lecznicze określone w pkt. 3 i 4 akapit pierwszy.

Jednakże Państwa Członkowskie mogą podczas stosowania art. 10 ust. 1 lit. c) i ust. 2 wziąć pod uwagę produkty lecznicze określone w pkt. 3 i 4 akapit pierwszy.

## Artykuł 4

1. Państwa Członkowskie mogą zastrzec, że niniejsza dyrektywa nie ma zastosowania do nieunieczynnionych immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych, które zostały wytworzone z patogenów i antygenów uzyskanych od zwierzęcia lub zwierząt z miejsca przetrzymania i użyte do leczenia tego zwierzęcia lub zwierząt z tego miejsca przetrzymania w tej samej lokalizacji.

<sup>(1)</sup> Dz.U. L 92 z 7.4.1990, str. 42.

<sup>(2)</sup> Dz.U. L 270 z 14.12.1970, str. 1. Dyrektywa ostatnio zmieniona rozporządzeniem Komisji (WE) 45/1999 (Dz.U. L 6 z 12.1.1999, str. 3).

2. Państwa Członkowskie mogą na swoim terytorium zezwolić na wyłączenia od przepisów w art. 5, 7 i 8 w odniesieniu do weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych wyłącznie do ryb z akwarium, ptaków trzymany w klatkach, gołębi pocztowych, zwierząt w terrarium i małych gryzoni pod warunkiem, że takie produkty nie zawierają substancji, których użycie wymaga kontroli weterynaryjnej oraz, że powzięto wszelkie możliwe środki zapobiegające nieupoważnionemu użyciu tych produktów dla innych zwierząt.

### TYTUŁ III

## WPROWADZENIE DO OBROTU

### ROZDZIAŁ I

#### Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

##### Artykuł 5

Żaden weterynaryjny produkt leczniczy nie może być wprowadzony do obrotu w Państwie Członkowskim, dopóki nie uzyska pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydanego przez właściwe władze danego Państwa Członkowskiego, zgodnie z niniejszą dyrektywą lub nie uzyska pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zgodnie z rozporządzeniem (EWG) nr 2309/93.

##### Artykuł 6

Aby dany weterynaryjny produkt leczniczy mógł być przedmiotem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu do celów podawania go zwierzętom przeznaczonym na produkcję żywności, substancje czynne, które zawiera muszą znajdować się w załącznikach I, II lub III rozporządzenia (EWG) nr 2377/90.

##### Artykuł 7

Tam, gdzie wymaga tego sytuacja zdrowotna Państwo Członkowskie może zezwolić na obrót lub podawanie zwierzętom weterynaryjnych produktów leczniczych, które uzyskały pozwolenie, zgodnie z niniejszą dyrektywą, w innym Państwie Członkowskim.

##### Artykuł 8

W przypadku poważnej epidemii chorobowej, Państwa Członkowskie mogą tymczasowo dopuścić użycie immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych bez pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, gdy brak jest odpowiedniego produktu leczniczego oraz po zawiadomieniu Komisji o szczegółowych warunkach zastosowania.

##### Artykuł 9

Żaden weterynaryjny produkt leczniczy nie może być podawany zwierzętom dopóki nie zostanie wydane pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, za wyjątkiem testów weterynaryjnych produktów leczniczych określonych w art. 12 ust. 3 lit. j), uprzednio zaakceptowanych przez właściwe władze

krajowe, w ślad za zgłoszeniem lub pozwoleniem, zgodnie z obowiązującymi krajowymi regułami.

### Artykuł 10

1. W przypadku braku produktu leczniczego posiadającego pozwolenie, Państwa Członkowskie mogą wyjątkowo, szczególnie w celu uniknięcia niemożliwego do zaakceptowania cierpienia zwierząt, o których mowa, zezwolić na podanie zwierzęciu lub niewielkiej liczbie zwierząt w danym miejscu przetrzymywania, pod kontrolą weterynarza lub na jego bezpośrednią odpowiedzialność:

- a) danego weterynaryjnego produktu leczniczego posiadającego pozwolenie w Państwie Członkowskim zgodnie z niniejszą dyrektywą lub rozporządzeniem (EWG) nr 2309/93, w celu użycia w stosunku do innego gatunku zwierzęcia lub dla innych uwarunkowań dla tego samego gatunku; lub
- b) jeżeli brak produktu, określonego w lit. a), produktu leczniczego posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w danym Państwie Członkowskim do stosowania u ludzi zgodnie z dyrektywą 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi<sup>(1)</sup> lub zgodnie z rozporządzeniem (EWG) nr 2309/93; lub
- c) jeżeli brak produktu określonego w lit. b), oraz w granicach prawa danego Państwa Członkowskiego, weterynaryjnego produktu leczniczego przygotowanego doraźnie przez osobę upoważnioną do dokonania tego, zgodnie z krajowym ustawodawstwem i w zgodzie z wymaganiami recept weterynaryjnych.

Do celów niniejszego ustępu, wyrazy „zwierzę lub niewielka liczba zwierząt w danym miejscu przetrzymywania” obejmuje także zwierzęta domowe i jest interpretowane z większą elastycznością dla rzadkich lub egzotycznych gatunków zwierząt nie wytwarzających żywności.

2. Przepisy ust. 1 stosuje się, pod warunkiem, że produkt leczniczy podawany zwierzętom przeznaczonym do produkcji żywności zawiera jedynie substancje zawarte w weterynaryjnych produktach leczniczych dopuszczonych dla takich zwierząt w danym Państwie Członkowskim i że w przypadku zwierząt przeznaczonych do produkcji żywności odpowiedzialny lekarz weterynarii określi właściwy okres wycofania.

Jeżeli zastosowany produkt leczniczy nie posiada określonego okresu wycofania dla rozpatrywanych gatunków, to określony czas wycofania nie może być krótszy niż:

7 dni	jaja,
7 dni	mleko,
28 dni	mięso drobiowe i ssaków łącznie z tłuszczem i odpadami,
500 dni z obniżeniem temperatury	mięso ryb

<sup>(1)</sup> Dz.U. L 311 z 28.11.2001, str. 67.

W odniesieniu do weterynaryjnych homeopatycznych produktów leczniczych, w których poziom cząstek czynnych jest równy lub mniejszy niż jedna część na milion, okres wycofania określony w akapicie pierwszym i drugi jest zredukowany do zera.

#### Artykuł 11

Jeżeli weterynarz odwołuje się do przepisów art. 10 to musi prowadzić odpowiednie zapisy zawierające datę badania zwierzęcia, szczegóły dotyczące właściciela, liczbę leczonych zwierząt, diagnozę, przepisane produkty lecznicze, podane dawki, czas trwania leczenia i zalecany okres wycofania oraz udostępnić te zapisy inspekcji dokonywanej przez właściwe władze, przez okres przynajmniej trzech lat. Wymóg ten może być przedłużony przez Państwa Członkowskie na zwierzęta nie przeznaczone do produkcji żywności.

#### Artykuł 12

1. W celach uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w odniesieniu do weterynaryjnych produktów leczniczych innych niż ujęte w procedurze ustanowionej przez rozporządzenie (EWG) nr 2309/93, wniosek przedkładany jest właściwym władzom danego Państwa Członkowskiego.

2. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu może zostać udzielone tylko składającemu wniosek prowadzącemu działalność gospodarczą na terytorium Wspólnoty.

3. Następujące szczegółowe dane i dokumenty załączone są do wniosku, zgodnie z załącznikiem I:

- a) nazwisko lub nazwa firmy oraz stały adres lub miejsce rejestracji firmy osoby odpowiedzialnej za wprowadzenie produktu do obrotu oraz, jeśli się różnią, powiązanego wytwórcy lub wytwórców oraz miejsca wytwarzania;
- b) nazwa weterynaryjnego produktu leczniczego (znak firmowy, nazwa niezastrzeżona, ze znakiem lub bez znaku towarowego, lub nazwą wytwórcy, lub naukowa nazwa formuły, z lub bez znaku towarowego, lub nazwa producenta);
- c) jakościowe i ilościowe dane szczegółowe wszystkich składników weterynaryjnych produktów leczniczych przy użyciu powszechnej terminologii, lecz nie doświadczalnej receptury chemicznej, i nadając międzynarodową niezastrzeżoną nazwę zalecaną przez Światową Organizację Zdrowia, w przypadku, gdy taka nazwa istnieje;
- d) opis metody wytwarzania;
- e) wskazania terapeutyczne, przeciwwskazania oraz działania niepożądane;
- f) dawki dla poszczególnych gatunków zwierząt dla których przeznaczony jest weterynaryjny produkt leczniczy, jego postać farmaceutyczna, metoda i droga podawania oraz proponowany okres ważności;

g) jeśli dotyczy, wyjaśnienia środków zapobiegawczych i środków bezpieczeństwa, które należy przedsięwziąć podczas przechowywania produktu, jego podawania zwierzętom oraz pozbywania się jego odpadów wraz ze wskazaniem jakiegokolwiek potencjalnego ryzyka jakie produkt leczniczy może powodować dla środowiska naturalnego oraz dla zdrowia ludzi, zwierząt lub roślin;

h) oznaczenie okresu wydalania. w przypadku, gdy niezbędne, składający wniosek proponuje i uzasadnia poziom tolerancji dla pozostałości, który może być akceptowany w środkach spożywczych bez ryzyka dla konsumenta, łącznie z rutynową metodą analizy, która mogłaby zostać zastosowana przez właściwe władze do śledzenia pozostałości;

i) opis kontrolnych metod badania przyjętych przez producenta (jakościowa i ilościowa analiza składników i gotowego produktu, specyficzne badania np. badanie sterylności, badanie na obecność pyrogenów, na obecność metali ciężkich, badanie stabilności, badania biologiczne i toksyczne, badania dla produktów pośrednich);

j) wyniki:

- badań fizykochemicznych lub mikrobiologicznych,
- badań toksykologicznych i farmakologicznych,
- prób klinicznych;

k) streszczenie cech produktu, zgodnie z art. 14, jedna lub więcej próbek lub przykładów prezentacji sprzedaży weterynaryjnych produktów leczniczych wraz z ulotką dołączoną do opakowania;

l) dokument wskazujący na to, że wytwórca posiada pozwolenie swego własnego państwa na produkcję weterynaryjnych produktów leczniczych;

m) kopie wszelkich pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w innym Państwie Członkowskim lub w państwie trzecim dla stosownego weterynaryjnego produktu leczniczego wraz z wykazem tych Państw Członkowskich w których rozpatrywany jest wniosek o pozwolenie zgodnie z niniejszą dyrektywą. Kopie streszczenia cech produktu proponowanego przez składającego wniosek zgodnie z art. 14 lub przyjętych przez właściwe władze Państwa Członkowskiego zgodnie z art. 25 oraz kopie proponowanej ulotki dołączonej do opakowania, szczegóły wszelkich decyzji dotyczące odmowy wydania pozwolenia, zarówno we Wspólnocie jak i w państwie trzecim oraz powód takiej decyzji.

Informacje te uaktualniane są na bieżąco;

n) w przypadku produktów leczniczych zawierających nowe substancje czynne, które nie są wymienione w załączniku I, II lub III do rozporządzenia (EWG) nr 2377/90, kopia dokumentów dostarczonych Komisji zgodnie z załącznikiem V do niniejszego rozporządzenia.

## Artykuł 13

1. W drodze odstępstwa od art. 12 ust. 3 lit. j) oraz bez uszczerbku dla prawa odnoszącego się do ochrony własności przemysłowej i handlowej:

a) składający wniosek nie jest zobowiązany do przedłożenia wyników badań toksykologicznych i farmakologicznych oraz prób klinicznych jeśli może on przedstawić, że:

(i) zarówno weterynaryjny produkt leczniczy jest w sposób istotny podobny do produktu leczniczego dopuszczonego w danym Państwie Członkowskim rozpatrywanego we wniosku, jak również, że posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wyraża zgodę, że toksykologiczne, farmakologiczne i/lub kliniczne referencje zawarte w dokumentacji oryginalnego weterynaryjnego produktu leczniczego mogą być użyte w celu rozpatrzenia przedmiotowego wniosku;

(ii) lub, że składnik lub składniki weterynaryjnego produktu leczniczego mają ustalone zastosowanie lecznicze z uznaną skutecznością i możliwym do przyjęcia poziomem bezpieczeństwa, na podstawie szczegółowego odniesienia do literatury naukowej;

(iii) lub że weterynaryjny produkt leczniczy jest w sposób istotny podobny do produktu leczniczego dopuszczonego we Wspólnocie, zgodnie z obowiązującymi przepisami wspólnotowymi, przez okres nie krótszy niż sześć lat i znajduje się w obrocie w Państwie Członkowskim, dla którego został sporządzony wniosek; okres ten może zostać wydłużony do 10 lat w przypadku produktów leczniczych o istotnie zaawansowanej technologii, dopuszczonych zgodnie z procedurą ustanowioną w art. 2 ust. 5 dyrektywy Rady 87/22/EWG<sup>(1)</sup>. Poza tym, Państwo Członkowskie może również przedłużyć ten okres do 10 lat w drodze indywidualnej decyzji obejmującej wszelkie produkty lecznicze wprowadzone do obrotu na swoim terytorium, jeśli uważa to za niezbędne z uwagi na interes zdrowia publicznego. Państwa Członkowskie mają swobodę w nie stosowaniu sześciolatniego okresu ponad datę wygaśnięcia patentu, chroniącego oryginalny produkt leczniczy;

b) w przypadku nowego weterynaryjnego produktu leczniczego zawierającego znane składniki nie używane dotychczas w połączeniu do celów terapeutycznych, muszą być przedstawione wyniki badań toksykologicznych i farmakologicznych oraz prób klinicznych odnoszących się do tej kombinacji, lecz nie jest wymagane przedstawienie odnośnej dokumentacji dla każdego pojedynczego składnika.

2. Załącznik i stosuje się w przypadku, gdy zgodnie z ust. 1 lit. a) pkt. ii) zostały przedłożone odniesienia do opublikowanych danych.

## Artykuł 14

Streszczenie cech charakterystycznych produktu zawiera następujące informacje:

1. nazwę weterynaryjnych produktów leczniczych;
2. skład jakościowy i ilościowy kompozycji, mając na względzie substancje czynne i składniki zaródek, o których wiedza może być istotna dla właściwego podawania produktu leczniczego; stosowane są międzynarodowe niezastrzeżone nazwy zalecane przez Światową Organizację Zdrowia, o ile takie nazwy istnieją, lub przy ich braku, powszechne niezastrzeżone nazwy lub opis chemiczny;
3. postać farmaceutyczną;
4. właściwości farmakologiczne oraz, tak dalece jak taka informacja może być użyteczna do celów terapeutycznych, szczególne dane farmakokinetyczne;
5. szczegółowe dane kliniczne;
  - 5.1. gatunki docelowe,
  - 5.2. wskazówki stosowania, określające gatunki docelowe,
  - 5.3. przeciwwskazania,
  - 5.4. działania niepożądane (częstotliwość i ich powaga),
  - 5.5. specjalne środki ostrożności przy stosowaniu,
  - 5.6. stosowanie w czasie ciąży i okresu karmienia,
  - 5.7. interakcje z innymi lekami lub inne formy interakcji,
  - 5.8. dawkowanie i metoda podawania,
  - 5.9. przedawkowanie (symptomy, postępowanie w nagłych przypadkach, antidotum) (jeśli niezbędne),
  - 5.10. specjalne ostrzeżenia dla każdego gatunku docelowego,
    - 5.11. okresy wycofania,
    - 5.12. specjalne środki ostrożności, które muszą być podjęte przez osobę podającą zwierzętom produkt leczniczy;
6. szczegółowe dane farmaceutyczne;
  - 6.1. główne niezgodności,
  - 6.2. jeśli niezbędne, okres ważności, po otwarciu produktu leczniczego lub gdy pojemnik został otwarty po raz pierwszy,
  - 6.3. specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu,
  - 6.4. rodzaj i zawartość pojemnika,
  - 6.5. specjalne środki ostrożności przy usuwaniu nie użytych produktów leczniczych lub materiałów odpadowych, o ile takie istnieją;
7. nazw lub nazw spółki oraz adres lub miejsce rejestracji firmy posiadacza pozwolenia.

<sup>(1)</sup> Dz.U. L 15 z 17.1.1987, str. 38. Dyrektywa uchylona dyrektywą 93/41/EWG (Dz.U. L 214 z 24.8.1993, str. 40).



## Artykuł 15

1. Państwa Członkowskie podejmują wszelkie konieczne działania w celu zapewnienia, że dokumenty i szczegółowe dane wymienione w art. 12 ust. 3 lit. h), i), j) oraz w art. 13 ust. 1 są sporządzone, przed wysłaniem do właściwych władz, przez biegłych z wymaganymi kwalifikacjami technicznymi lub zawodowymi.

Dokumenty te i szczegółowe dane są podpisywane przez biegłych, o których mowa.

2. Stosownie do ich określonych kwalifikacji, zadaniem biegłych jest:

a) przeprowadzanie takich prac jakie odpowiadają ich określonej specjalizacji (analiza, farmakologia i inna eksperymentalna wiedza, próby kliniczne) oraz obiektywny opis wyników uzyskanych zarówno pod względem ilościowym jak i jakościowym;

b) opis ich wyników zgodnie z załącznikiem 1, w szczególności stwierdzenie:

(i) w przypadku analityków, czy produkt leczniczy odpowiada podanemu składowi, podając wszystkie powody dla kontrolnych metod badania, które ma stosować producent;

(ii) w przypadku farmakologów i odpowiednio wykwalifikowanych specjalistów:

— toksyczność produktu leczniczego i przestrzegane własności farmakologiczne,

— czy, po podaniu weterynaryjnego produktu leczniczego w normalnych warunkach stosowania i przestrzegania zaleconego okresu wycofania, środki spożywcze uzyskane z leczonego zwierzęcia zawierają pozostałości, które mogłyby stworzyć zagrożenie dla zdrowia konsumenta;

(iii) w przypadku klinicystów, czy wykryli oni w zwierzętach leczonych produktami leczniczymi skutki odpowiadające informacjom przekazanych przez producenta na podstawie art. 12 i 13 ust. 1, czy produkt leczniczy jest dobrze znoszony, jakie dawki zalecają i jakie są przeciwwskazania i działania niepożądane, jeśli występują;

c) podanie powodów dla wykorzystania referencji do opublikowanych danych określonych w art. 13 ust. 1 lit. a) pkt. ii).

3. Szczegółowe sprawozdania biegłych stanowią część dokumentacji, którą składający wniosek przedkłada właściwym władzom. Krótki życiorys biegłego jest dołączany do każdego sprawozdania.

## ROZDZIAŁ 2

**Przepisy szczególne stosowane do homeopatycznych weterynaryjnych produktów leczniczych**

## Artykuł 16

1. Państwa Członkowskie zapewniają, że homeopatyczne weterynaryjne produkty lecznicze wytworzone i wprowadzone do obrotu we Wspólnocie są zarejestrowane lub dopuszczone zgodnie z przepisami art. 17 ust. 1 i 2, art. 18 i 19. Każde Państwo Członkowskie uwzględnia rejestracje i dopuszczenia przyznane wcześniej przez inne Państwo Członkowskie.

2. Państwo Członkowskie może wstrzymać się od ustanawiania specjalnej uproszczonej procedury rejestracji dla homeopatycznych weterynaryjnych produktów leczniczych określonych w art. 17 ust. 1 i 2. Państwo Członkowskie stosujące ten przepis odpowiednio powiadamia Komisję. Dane Państwo Członkowskie najpóźniej do dnia 31 grudnia 1995 r. zezwala na stosowanie na swoim terytorium homeopatycznych weterynaryjnych produktów leczniczych zarejestrowanych przez inne Państwa Członkowskie zgodnie z art. 17 ust. 1 i 2 oraz art. 18.

## Artykuł 17

1. Tylko homeopatyczne weterynaryjne produkty lecznicze, które spełniają wszystkie podane niżej warunki mogą być przedmiotem dopuszczenia w drodze specjalnej, uproszczonej procedury rejestracji:

— są one przeznaczone do podawania zwierzętom domowym lub gatunkom egzotycznym, które nie są wykorzystywane do produkcji żywności,

— są one podawane drogą opisaną w *Farmakopei Europejskiej* lub, przy braku takiej, przez farmakopeę aktualnie używane oficjalnie w Państwach Członkowskich,

— na etykietach weterynaryjnego produktu leczniczego nie są podane określone wskazania terapeutyczne lub jakiegokolwiek informacje odnoszące się do nich,

— ma miejsce wystarczający stopień rozcieńczenia gwarantujący bezpieczeństwo produktu leczniczego; w szczególności produkt leczniczy może zawierać nie więcej niż jedną część na 10 000 nalewki wyjściowej lub nie więcej niż 1/100 najmniejszej dawki stosowanej w alopattii w odniesieniu do cząstek czynnych, których obecność w alopattycznym produkcie leczniczym skutkuje zobowiązaniem do przedłożenia recepty weterynaryjnej.

W czasie rejestracji, Państwa Członkowskie ustalają klasyfikację dotyczącą wydawania produktu leczniczego.

2. Kryteria i regulamin przewidziane w rozdziale 3 z wyjątkiem art. 25, stosuje się analogicznie do specjalnej, uproszczonej procedury rejestracji dla homeopatycznych weterynaryjnych produktów leczniczych określonych w ust. 1, z wyjątkiem dowodu skutku terapeutycznego.

3. Udowodnienie skutku terapeutycznego nie jest wymagane dla homeopatycznych weterynaryjnych produktów leczniczych zarejestrowanych zgodnie z ust. 1 niniejszego artykułu lub, gdzie właściwe, dopuszczonych zgodnie z art. 16 ust. 2.

#### Artykuł 18

Specjalny, uproszczony wniosek o rejestrację może dotyczyć serii produktów leczniczych pochodzących z tej samej homeopatycznej grupy lub grup. Do wniosku dołączane są następujące dokumenty przedstawiające, w szczególności, farmaceutyczną jakość oraz jednorodność każdej serii produktu, o którym mowa:

- podlegająca rejestracji, nazwa naukowa lub inna nazwa podana w farmakopei homeopatycznej grupy lub grup produktów, łącznie z podaniem różnych sposobów podawania, postaci farmaceutycznych oraz stopnia rozcieńczenia,
- dokumentacja opisująca sposób uzyskania i kontrolowania homeopatycznego grupy lub grup produktów z uzasadnieniem jej/l ich natury homeopatycznej w oparciu o odpowiednią bibliografię; w przypadku homeopatycznych produktów leczniczych weterynaryjnych zawierających substancje biologiczne, opis środków przedsięwziętych dla zapewnienia nie występowania czynników chorobotwórczych,
- dokumentacja wytwarzania i kontroli dla każdej formy farmaceutycznej oraz opis metod rozcieńczania i wzmagania działania,
- pozwolenie na wytwarzanie produktów leczniczych, o których mowa,
- kopie wszelkich rejestracji lub pozwoleń uzyskanych dla tego samego produktu leczniczego w innych Państwach Członkowskich,
- jedna lub więcej próbek lub przykładów opakowania zewnętrznego oraz opakowania zbiorczego produktu leczniczego podlegającego rejestracji,
- dane dotyczące stabilności produktu leczniczego.

#### Artykuł 19

1. Homeopatyczne weterynaryjne produkty lecznicze inne niż te, określone w art. 17 ust. 1, są dopuszczane zgodnie z przepisami art. 12—15 oraz rozdziału 3.

2. Państwo Członkowskie może wprowadzić lub utrzymać na swoim terytorium określone reguły dla badań farmakologicznych i toksykologicznych oraz prób klinicznych homeopatycznych weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych dla zwierząt domowych lub gatunków egzotycznych, które nie służą do produkcji żywności, inne niż podane w art. 17 ust. 1, zgodnie z zasadami i cechami homeopatii stosowanymi w danym Państwie Członkowskim.

W tym przypadku, dane Państwo Członkowskie, powiadamia Komisję o obowiązujących przepisach szczególnych.

#### Artykuł 20

Niniejszego rozdziału nie stosuje się w stosunku do immunologicznych homeopatycznych weterynaryjnych produktów leczniczych.

Przepisy tytułów VI i VII stosuje się w stosunku do homeopatycznych weterynaryjnych produktów leczniczych.

#### ROZDZIAŁ 3

### Procedura w odniesieniu do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

#### Artykuł 21

1. Państwa Członkowskie podejmują wszelkie właściwe środki, w celu zapewnienia, że procedura udzielania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu weterynaryjnych produktów leczniczych będzie zakończona w ciągu 210 dni od daty przedłożenia ważnego wniosku.

2. W przypadku, gdy Państwo Członkowskie zauważy, że dostarczony wniosek o pozwolenie jest już aktywnie rozpatrywany w innym Państwie Członkowskim, w odniesieniu do weterynaryjnego produktu leczniczego, to określone Państwo Członkowskie, może podjąć decyzję o zawieszeniu szczegółowej kontroli wniosku z uwagi na oczekiwanie na sprawozdanie oceniające przygotowywane przez inne Państwo Członkowskie zgodnie z art. 25 ust. 4.

Dane Państwo Członkowskie powiadamia Państwo Członkowskie i ubiegającego się o tą decyzję o zawieszeniu szczegółowej kontroli określonego wniosku. Jak tylko kontrola wniosku zostanie zakończona i uzyskana decyzja, inne Państwo Członkowskie przekazuje kopię swojego sprawozdania oceny do zainteresowanego Państwa Członkowskiego.

#### Artykuł 22

Gdy Państwo Członkowskie powiadamiane jest, zgodnie z art. 12 ust. 3 lit. m), że inne Państwo Członkowskie wydało pozwolenie dla weterynaryjnego produktu leczniczego, który to produkt jest przedmiotem wniosku o pozwolenie w danym Państwie Członkowskim, to dane Państwo Członkowskie niezwłocznie występuje z wnioskiem do władz Państwa Członkowskiego, które udzieliło pozwolenia, o przesłanie do niego sprawozdania oceny, określonego w art. 25 ust. 4.

W ciągu 90 dni od otrzymania sprawozdania oceny, dane Państwo Członkowskie albo uznaje decyzję pierwszego Państwa Członkowskiego łącznie ze streszczeniem cech produktu zatwierdzonym przez nie lub, jeśli uważa, że istnieją podstawy do przypuszczenia, że wprowadzenie określonego weterynaryjnego produktu leczniczego może powodować zagrożenie dla zdrowia ludzi lub zwierząt lub środowiska naturalnego, stosuje procedury określone w art. 33—38.

#### Artykuł 23

W celu rozpatrzenia dostarczonego wniosku, złożonego na podstawie art. 12 i 13 ust. 1, właściwe władze Państw Członkowskich:

1. dokonują sprawdzenia czy dokumentacja dostarczona dla wsparcia wniosku jest zgodna z art. 12 i 13 ust. 1 oraz, na podstawie sprawozdań sporządzonych przez biegłych, na podstawie art. 15 ust. 2 i 3, stwierdzając czy zostały spełnione warunki wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;
2. mogą dostarczyć produkt leczniczy, jego surowce lub, jeśli niezbędne, produkty pośrednie lub inne składniki celem przebadania przez laboratorium państwowe lub przez laboratorium wyznaczone do tego celu, dla zapewnienia, że przyjęte przez producenta i opisane w dokumentacji wniosku metody badania, zgodnie z art. 12 ust. 3 lit. i), są zadawalające;
3. mogą, w przypadku gdy to stosowne, zażądać od składającego wniosek przedłożenia dalszych informacji uwzględniających pozycje wyszczególnione w art. 12 i 13 ust. 1. w przypadku gdy właściwe władze podejmą taki sposób działania, terminy określone w art. 21 są zawieszane aż do chwili otrzymania wymaganych dalszych danych. w podobny sposób, terminy te zostają zawieszane na okres, który może być dany wnioskodawcy na przedłożenie pisemnych lub ustnych wyjaśnień;
4. mogą zażądać od składającego wniosek dostarczenia substancji w ilościach potrzebnych do weryfikacji analitycznej metody wykrywania zaproponowanej przez składającego wniosek zgodnie z art. 12 ust. 3 lit. h) oraz wprowadzenia ich w życie jako część badań rutynowych do ujawnienia obecności pozostałości określonych weterynaryjnych produktów leczniczych.

#### Artykuł 24

Państwa Członkowskie podejmują odpowiednie środki, aby zapewnić, że:

- a) właściwe władze zapewniają, że producenci i importerzy weterynaryjnych produktów leczniczych z państw trzecich są zdolni do wytwarzania ich zgodnie z dostarczonymi szczegółami na podstawie art. 12 ust. 3 lit. d), i/lub do przeprowadzania badań kontrolnych, zgodnie z opisanymi w dokumentacji wniosku metodami na mocy art. 12 ust. 3 lit. i);
- b) właściwe władze mogą upoważnić producentów i importerów weterynaryjnych produktów leczniczych z państw trzecich, w przypadku gdy uzasadniają to okoliczności, do posiadania niektórych faz wytwarzania i/lub określonych badań kontrolnych, określonych w lit. a), przeprowadzanych przez strony trzecie; w takich przypadkach właściwe władze przeprowadzają kontrole w miejscach, których to dotyczy.

#### Artykuł 25

1. Z chwilą wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, posiadacz powinien zostać powiadomiony przez właściwe władze danego Państwa Członkowskiego o zatwierdzonym przez nie streszczeniu cech charakterystycznych produktu.

2. Właściwe władze podejmują wszelkie niezbędne środki w celu zapewnienia, że informacje podane w streszczeniu są w zgodzie z tymi, które zostały przyjęte, gdy wydawano pozwolenie lub w następstwie.

3. Właściwe władze przekazują Agencji kopię pozwolenia wraz ze streszczeniem charakterystyki produktu.

4. Właściwe władze opracowują sprawozdanie oceny i uwagi dotyczące dokumentacji odnośnie wyników badań analitycznych i farmakotoksycznych oraz prób klinicznych danego weterynaryjnego produktu leczniczego. Sprawozdanie oceniające aktualizuje się z chwilą otrzymania nowych informacji istotnych dla oceny jakości, bezpieczeństwa i skuteczności danego weterynaryjnego produktu leczniczego.

#### Artykuł 26

1. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu może wymagać od posiadacza umieszczenia na pojemniku i/lub zewnętrznym opakowaniu jednostkowym oraz ulotce dołączonej do opakowania, w przypadku gdy jest wymagana, innych szczegółów danych istotnych dla bezpieczeństwa lub ochrony zdrowia, wraz określonymi środkami ostrożności w odniesieniu do stosowania oraz wszelkie inne ostrzeżenia wynikające z badań klinicznych i farmakologicznych podanych w art. 12 ust. 3 lit. j) oraz art. 13 ust. 1 lub też z doświadczenia uzyskanego podczas stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego od wprowadzenia go do obrotu.

2. Pozwolenie może również wymagać zawarcia substancji wskaźnikowej w weterynaryjnym produkcie leczniczym.

3. W wyjątkowych okolicznościach, oraz po konsultacji ze składającym wniosek, pozwolenie może być udzielone z zastrzeżeniem niektórych szczególnych zobowiązań i z zastrzeżeniem rocznego przeglądu, łącznie z:

- przeprowadzaniem dalszych badań w ślad za udzieleniem pozwolenia,
- zgłoszeniem działań niepożądanych weterynaryjnego produktu leczniczego.

Te wyjątkowe decyzje mogą być przyjęte wyłącznie z obiektywnych i wiarygodnych powodów.

#### Artykuł 27

1. Po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu posiadacz musi, z uwagi na metody wytwarzania i metody kontrolne przewidziane w art. 12 ust. 3 lit. d) oraz i), wziąć pod uwagę postępy naukowy i techniczny i wprowadzać wszelkie zmiany, które mogą być wymagane dla umożliwienia, by weterynaryjny produkt leczniczy mógł być produkowany i badany za pomocą ogólnie przyjętych metod naukowych.

Zmiany te są przedmiotem zatwierdzenia przez właściwe władze danego Państwa Członkowskiego.

2. Na wniosek właściwych władz, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dokonuje także przeglądu analitycznych metod wykrywania przewidzianych w art. 12 ust. 3 lit. h) oraz proponuje wszelkie niezbędne zmiany biorąc pod uwagę postęp naukowy i techniczny.

3. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu niezwłocznie zawiadamia właściwe władze o wszelkich nowych informacjach, które mogą pociągać za sobą zmianę szczegółowych danych i dokumentów, określonych w art. 12 i 13 ust. 1 lub przyjętych streszczeń cech produktu. w szczególności niezwłocznie zawiadamia on właściwe władze o każdym zakazie lub ograniczeniu nałożonym przez właściwe władze jakiegokolwiek państwa, w którym weterynaryjny produkt leczniczy został wprowadzony do obrotu, oraz o wszelkich poważnych nieoczekiwanych działaniach niepożądanych występujących u rozpatrywanych zwierząt lub ludzi.

4. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zobowiązany jest do prowadzenia zapisów na temat wszelkich działań niepożądanych zaobserwowanych u zwierząt lub u ludzi. Tak prowadzone zapisy przechowywane są przez okres, co najmniej pięciu lat i zostają udostępnione na wniosek właściwych władz.

5. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu niezwłocznie zawiadamia właściwe władze, w celu uzyskania pozwolenia, o każdej proponowanej przez niego zmianie w szczegółowych danych i dokumentach określonych w art. 12 i 13 ust. 1.

#### Artykuł 28

Pozwolenie jest ważne przez okres pięciu lat i jest odnawiane na pięcioletnie okresy na wniosek posiadacza złożony przynajmniej na 3 miesiące przed upływem daty ważności i po rozpatrzeniu zestawu dokumentów aktualizujących uprzednio przedłożone informacje.

#### Artykuł 29

Udzielenie pozwolenia nie obniża ogólnej odpowiedzialności prawnej producenta oraz, gdzie właściwe, posiadacza pozwolenia.

#### Artykuł 30

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostaje wycofane, jeśli badanie dokumentów i szczegółowych danych wymienionych w art. 12 i 13 ust. 1 pozwala ustalić, że:

- weterynaryjny produkt leczniczy jest szkodliwy zgodnie z warunkami używania co zostało stwierdzone w czasie wnioskowania o pozwolenie; lub
- nie ma skutków terapeutycznych lub składający wniosek nie przedstawił na nie wystarczających dowodów w odniesieniu do gatunków zwierząt, które mają być leczone; lub
- jego skład jakościowy lub ilościowy jest niezgodny z podanym; lub
- okres wycofania zalecany przez składającego wniosek jest niewystarczająco długi dla zapewnienia, że środki spożywcze uzyskane z leczonego zwierzęcia nie zawierają pozostałości,

które mogą stwarzać zagrożenie zdrowia dla konsumentów, lub jest niewystarczająco uzasadniony; lub

- weterynaryjny produkt leczniczy jest oferowany do sprzedaży do stosowania zakazanego na mocy przepisów wspólnotowych.

Jednakże, dopóki nie zostaną przyjęte przepisy wspólnotowe, właściwe władze mogą odmówić udzielenia pozwolenia na weterynaryjny produkt leczniczy w przypadku, gdy takie działanie jest niezbędne w celu ochrony zdrowia publicznego, konsumenta lub zdrowia zwierzęcia.

Pozwolenie zostaje także cofnięte, jeśli dokumentacja wniosku przedłożona właściwym władzom nie spełnia warunków art. 12, 13 ust. 1 oraz art. 15.

## ROZDZIAŁ 4

### Wzajemne uznawanie pozwoleń

#### Artykuł 31

1. W celu ułatwienia przyjęcia wspólnych decyzji przez Państwa Członkowskie w zakresie dopuszczenia weterynaryjnych produktów leczniczych na podstawie naukowych kryteriów jakości, bezpieczeństwa i skuteczności, oraz aby osiągnąć przy tym swobodny przepływ weterynaryjnych produktów leczniczych we Wspólnocie, został powołany Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych, zwany dalej „Komitetem”. Komitet jest częścią Agencji.

2. Dodatkowo do innych obowiązków nałożonych na niego przez prawo wspólnotowe, Komitet rozpatruje wszelkie sprawy związane z udzielaniem, zmianami, zawieszeniem lub wycofaniem pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, które zostały do niego skierowane zgodnie z przepisami niniejszej dyrektywy. Rozpatruje on również wszelkie kwestie odnoszące się do badań weterynaryjnych produktów leczniczych.

3. Komitet przyjmuje swój regulamin.

#### Artykuł 32

1. Przed przedłożeniem wniosku o wzajemne uznawanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, osoba posiadająca pozwolenie zawiadamia Państwa Członkowskie, które wydały pozwolenie, na którym opiera się wniosek (zwane dalej: odnośnym Państwem Członkowskim), że wniosek ma być opracowany zgodnie z niniejszą dyrektywą oraz powiadamia je o wszelkich uzupełnieniach do oryginalnej dokumentacji; dane Państwo Członkowskie może zażądać od składającego wniosek przedłożenia ich wraz ze wszystkimi danymi szczegółowymi i dokumentami koniecznymi, aby umożliwić sprawdzenie czy przedłożone dokumentacje są identyczne.

Dodatkowo, osoba posiadająca pozwolenie występuje do odnośnego Państwa Członkowskiego, które udzieliło pierwszego pozwolenia, o przygotowanie sprawozdania oceniającego w odniesieniu do rozpatrywanego weterynaryjnego



produktu leczniczego, lub, jeśli niezbędne, o uaktualnieniu go. Państwo Członkowskie przygotowuje je w ciągu 90 dni od daty otrzymania wniosku.

W tym samym czasie, gdy wniosek jest przedłożony zgodnie z ust. 2, odnośne Państwo Członkowskie, które udzieliło pierwszego pozwolenia, przedkłada sprawozdanie oceniające do Państwa Członkowskiego lub Państw Członkowskich, których wnioski dotyczy.

2. Aby uzyskać uznanie, zgodnie z procedurą ustanowioną w niniejszym rozdziale, w jednym lub w kilku Państwach Członkowskich, pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydanego przez Państwo Członkowskie, posiadacz pozwolenia przedkłada wniosek do właściwych władz Państwa Członkowskiego lub Państw Członkowskich, których ta sprawa dotyczy, wraz z informacjami i danymi szczegółowymi, określonymi w art. 12, 13 ust. 1, art. 14 i 25. Zaświadcza on, że dokumentacja jest identyczna z zaakceptowaną przez odnośne Państwo Członkowskie, lub potwierdza wszelkie uzupełnienia lub zmiany, jakie może on zawierać. w tym ostatnim przypadku zaświadcza, że streszczenie cech produktu proponowane przez niego zgodnie z art. 14 jest identyczne do zaakceptowanego przez odnośne Państwo Członkowskie, zgodnie z art. 25. Ponadto, zaświadcza on, że cała dokumentacja zgłoszona w ramach części procedury jest identyczna.

3. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przekazuje wnioski do Agencji, zawiadamia o tym zainteresowane Państwa Członkowskie, oraz o datach przedłożenia wniosku oraz wysyła jej kopię pozwolenia udzielonego przez odnośne Państwo Członkowskie. Wysyła również do Agencji kopie wszystkich pozwoleń, które mogły zostać udzielone przez inne Państwo Członkowskie w odniesieniu do weterynaryjnego produktu leczniczego, o którym mowa, oraz wskazuje czy wniosek o pozwolenie jest w chwili obecnej rozpatrywany przez jakiegokolwiek Państwo Członkowskie.

4. Z wyjątkiem szczególnego przypadku przewidzianego w art. 33 ust. 1, każde Państwo Członkowskie uznaje pozwolenie na dopuszczenie do obrotu udzielone przez odnośne Państwo Członkowskie w ciągu 90 dni od daty otrzymania wniosku i sprawozdania oceny. Zawiadamia ono odnośne Państwo Członkowskie, inne zainteresowane Państwa Członkowskie, Agencję oraz posiadacza pozwolenia na dopuszczenie produktu do obrotu.

#### Artykuł 33

1. W przypadku, gdy Państwo Członkowskie uznaje, że są podstawy do przypuszczenia, że pozwolenie na dopuszczenie do obrotu danego weterynaryjnego produktu leczniczego może stwarzać zagrożenie dla zdrowia ludzi, zwierząt lub środowiska naturalnego, powinno ono niezwłocznie powiadomić składającego wniosek, odnośne Państwo Członkowskie, każde inne zainteresowane Państwo Członkowskie oraz Agencję. Państwo Członkowskie przedstawia szczegółowy powód i wskazuje, jakie działanie może być niezbędne dla skorygowania jakiegokolwiek wady wniosku.

2. Wszystkie zainteresowane Państwa Członkowskie dokładają wszelkich starań, aby osiągnąć porozumienie w sprawie działań, które muszą zostać podjęte w odniesieniu do wniosku. Powinny one dać składającemu wniosek możliwość przedstawienia

swojego punktu widzenia ustnie lub na piśmie. Jednakże, jeśli Państwa Członkowskie nie osiągną porozumienia w terminie określonym w art. 32 ust. 4, niezwłocznie przekazują sprawę Agencji, do odesłania do Komitetu, w celu zastosowania procedury przewidzianej w art. 36.

3. W terminie określonym w art. 32 ust. 4, zainteresowane Państwa Członkowskie przedstawiają Komitetowi szczegółową deklarację w sprawach, w których nie można było osiągnąć porozumienia, oraz o powodach ich rozbieżności. Składający wnioski otrzymuje kopię tej informacji.

4. Niezwłocznie po tym jak zostanie on powiadomiony, że sprawa została przekazana Komitetowi, składający wniosek niezwłocznie przekazuje Komitetowi kopie informacji oraz szczegółowe dane, określone w art. 32 ust. 2.

#### Artykuł 34

Jeśli szereg wniosków przedłożonych zgodnie z art. 12, 13 ust. 1 i art. 14 zostało przygotowanych w sprawie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu określonego weterynaryjnego produktu leczniczego a Państwa Członkowskie przyjęły rozbieżne decyzje dotyczące pozwolenia dla tego weterynaryjnego produktu leczniczego, lub zawieszenie lub wycofanie tego pozwolenia, Państwo Członkowskie, lub Komisja, lub posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu mogą przekazać sprawę do Komitetu celem zastosowania procedury przewidzianej w art. 36.

Państwo Członkowskie, którego to dotyczy, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub Komisja w sposób jasny określają wątpliwości przedstawione Komitetowi do rozpatrzenia oraz, jeśli właściwe, informują o tym wspomnianego wcześniej posiadacza pozwolenia.

Państwa Członkowskie oraz posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedkładają Komitetowi wszelkie dostępne informacje dotyczące rozpatrywanej sprawy.

#### Artykuł 35

Państwa Członkowskie lub Komisja lub składający wniosek lub posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu mogą, w szczególnych przypadkach, gdy dotyczy to interesów Wspólnoty, przekazać sprawę Komitetowi w celu zastosowania procedury ustanowionej w art. 36 przed podjęciem decyzji dotyczącej wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub dotyczącej zawieszenia, lub wycofania pozwolenia, lub wszelkich innych zmian warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, które okazują się niezbędne, w szczególności do wzięcia pod uwagę informacji zebranych zgodnie z tytułem VII.

Państwo Członkowskie, którego to dotyczy, lub Komisja w sposób jasny określa wątpliwości, które są przekazywane Komitetowi w celu rozpatrzenia oraz zawiadamia posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Państwa Członkowskie i posiadacz przedkładają Komitetowi wszelkie dostępne informacje dotyczące rozpatrywanej sprawy.

### Artykuł 36

1. Gdy dokonano odniesienia do procedury określonej w niniejszym artykule, to Komitet rozpatruje daną sprawę oraz wydaje uzasadnioną opinię w ciągu 90 dni od daty przekazania mu sprawy.

Jednakże, w sprawach przedłożonych Komitetowi, zgodnie z art. 34 i 35, okres ten może być przedłużony o 90 dni.

W przypadkach pilnych, na wniosek przewodniczącego, Komitet może wyrazić zgodę na krótszy nieprzekraczalny termin.

2. W celu rozpatrzenia sprawy Komitet może mianować jednego ze swoich członków na stanowisko sprawozdawcy. Komitet może również mianować indywidualnych biegłych do doradztwa w poszczególnych sprawach. Przy powoływaniu biegłych, Komitet określa ich zadania oraz termin ukończenia tych zadań.

3. W przypadkach określonych w art. 33 i 34, przed wydaniem swojej opinii, Komitet daje posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu możliwość przedstawienia ustnych lub pisemnych wyjaśnień.

W przypadku określonym w art. 35, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu może być poproszony o ustne lub pisemne wyjaśnienia.

Jeżeli uzna to za właściwe, Komitet może wezwać każdą inną osobę w celu dostarczenia informacji odnoszących się do tej sprawy.

Komitet może zawiesić ograniczenie czasowe, określone w ust. 1 aby pozwolić posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na przygotowanie wyjaśnień.

4. Agencja niezwłocznie powiadamia posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jeśli opinia Komitetu jest następująca:

- wniosek nie spełnia kryteriów wymaganych dla wydania pozwolenia, lub
- streszczenie cech charakterystycznych produktu proponowane przez składającego wniosek zgodnie z art. 14 powinno zostać zmienione, lub
- pozwolenie powinno zostać udzielone z zastrzeżeniem warunków uznawanych za istotne dla bezpiecznego i skutecznego stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego łącznie z nadzorem farmakologicznym, lub
- pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinno być zawieszane, zmienione lub wycofane.

W ciągu 15 dni od otrzymania opinii posiadacz może na piśmie powiadomić Agencję o zamiarze złożenia odwołania. W tym przypadku przesyła on do Agencji szczegółowe uzasadnienie

odwołania, w ciągu 60 dni od otrzymania opinii. W ciągu 60 dni od otrzymania uzasadnienia odwołania Komitet rozpatruje czy opinia Agencji powinna zostać zrewidowana a wnioski wynikające z odwołania załączane są do sprawozdania oceny określonego w ust. 5.

5. W okresie 30 dni od daty jej przyjęcia, Agencja przedstawia opinię końcową Komitetu Państwu Członkowskiemu, Komisji i posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, wraz ze sprawozdaniem opisującym ocenę weterynaryjnego produktu leczniczego i uzasadnienie swoich wniosków.

W przypadku opinii na korzyść udzielenia lub utrzymania pozwolenia na dopuszczenie danego weterynaryjnego produktu leczniczego do obrotu, do opinii załączane są następujące dokumenty:

- a) wstępne streszczenie cech produktu, określone w art. 14; gdzie to konieczne, powinno wykazywać różnice warunków weterynaryjnych typowych dla Państw Członkowskich;
- b) wszelkie warunki oddziaływujące na pozwolenie w rozumieniu ust. 4.

### Artykuł 37

W ciągu 30 dni od daty otrzymania opinii, Komisja przygotowuje projekt decyzji, która ma być podjęta w odniesieniu do wniosku, biorąc pod uwagę prawo wspólnotowe.

W przypadku projektu decyzji, który przewiduje udzielenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, załączane są dokumenty określone w art. 36 ust. 5 pkt 2 lit. a) oraz b).

W przypadku, gdy, wyjątkowo, projekt decyzji nie jest zgodny z opinią Agencji, Komisja załącza również szczegółowe wyjaśnienie powodów różnic.

Projekt decyzji zostaje przekazany Państwu Członkowskiemu i składającemu wniosek.

### Artykuł 38

1. Decyzja ostateczna dotycząca wniosku przyjmowana jest zgodnie z procedurą, określoną w art. 89 ust. 2.

2. Regulamin Stałego Komitetu ustanowionego na podstawie art. 89 ust. 1 dostosowany jest w taki sposób, aby uwzględniał zadania ciężące na nim zgodnie z niniejszym rozdziałem.

Dostosowania te powinny obejmować:

- z wyjątkiem przypadków określonych w art. 37 ust. 3, opinia Stałego Komitetu otrzymywana jest na piśmie,

- każde Państwo Członkowskie ma prawo do przekazania, w ciągu co najmniej 28 dni, uwag na piśmie dotyczących projektu decyzji Komisji,
- każde Państwo Członkowskie może wystąpić z wnioskiem na piśmie, podając szczegółowe uzasadnienie, aby projekt decyzji został przedyskutowany przez Stały Komitet z podaniem szczegółowych przyczyn.

W przypadku, gdy, w opinii Komisji, uwagi na piśmie Państwa Członkowskiego wnoszą nowe kwestie natury naukowej lub technicznej, które nie były wykazane w opinii Agencji, przewodniczący zawiesza procedurę i przekazuje wniosek z powrotem do Agencji do bliższego rozpatrzenia.

Przepisy niezbędne do wprowadzenia w życie niniejszego ustępu przyjmowane są przez Komisję zgodnie z procedurą określoną w art. 89 ust. 2.

3. Decyzja określona w ust. 1 skierowana jest do zainteresowanych Państw Członkowskich oraz zakomunikowana posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Państwa Członkowskie, w ciągu 30 dni od daty ogłoszenia decyzji, albo udzielają albo wycofują pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, lub też zmieniają warunki pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w taki sposób, aby było ono zgodne z tą decyzją w ciągu 30 dni od daty jej ogłoszenia. O powyższym powiadamiają Komisję i Agencję.

#### Artykuł 39

1. Każdy wniosek posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu o zmianę pozwolenia na dopuszczenie do obrotu uzyskanego zgodnie z przepisami niniejszego rozdziału przekazywane są do wszystkich Państw Członkowskich, które wcześniej dopuściły dany weterynaryjny produkt leczniczy do obrotu.

Komisja, w konsultacji z Agencją, przyjmuje odpowiednie uzgodnienia dla rozpatrzenia zmian w stosunku do warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Uzgodnienia te zawierają system powiadomienia lub postępowania administracyjne dotyczące mniejszych zmian oraz określają dokładnie pojęcie „mniejszych zmian”.

Uzgodnienia te są przyjmowane przez Komisję w formie rozporządzenia wykonawczego, zgodnie z procedurą określoną w art. 89 ust. 2.

2. W przypadku arbitrażu przekazanego Komisji, procedurę przewidzianą w art. 36, 37 i 38 stosuje się analogicznie do zmian dokonanych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.

#### Artykuł 40

1. W przypadku, gdy Państwo Członkowskie uważa, że zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, które zostało udzielone zgodnie z przepisami niniejszego rozdziału, lub jego zawieszenie lub wycofanie jest niezbędne dla ochrony zdrowia ludzi lub zwierząt lub środowiska naturalnego, to dane Państwo

Członkowskie niezwłocznie przekazuje sprawę do Agencji o zastosowanie procedur ustanowionych w art. 36, 37 i 38.

2. Bez uszczerbku dla przepisów art. 35, w wyjątkowych przypadkach, gdy istotne jest niezwłoczne podjęcie działania w celu ochrony zdrowia ludzi lub zwierząt lub środowiska naturalnego, zanim będzie przyjęta ostateczna decyzja, Państwo Członkowskie może zawiesić prowadzenie obrotu i stosowanie weterynaryjnego produktu leczniczego, którego to dotyczy, na swoim terytorium. Powiadamia Komisję i inne Państwa Członkowskie nie później niż w następnym roboczym dniu o przyczynach takiego działania.

#### Artykuł 41

Artykuły 39 i 40 stosuje się analogicznie do weterynaryjnych produktów leczniczych dopuszczonych przez Państwa Członkowskie na podstawie opinii Komitetu udzielonej zgodnie z art. 4 dyrektywy 87/22/EWG przed dniem 1 stycznia 1995 r.

#### Artykuł 42

1. Agencja publikuje roczne sprawozdanie dotyczące czynności objętych procedurą ustanowioną w niniejszym rozdziale i przekazuje je do Parlamentu Europejskiego i Rady w celu informacyjnym.

2. Z dniem 1 stycznia 2001 r. Komisja dokonuje publikacji szczegółowego przeglądu czynności objętych procedurą ustanowioną w tym rozdziale i proponuje ewentualne zmiany, jakie mogą być niezbędne do poprawy tej procedury.

Rada decyduje, zgodnie z warunkami przewidzianymi w Traktacie, o wniosku Komisji, w ciągu jednego roku od jego przedłożenia.

#### Artykuł 43

Przepisów art. 31—38 nie stosuje się zastosowania do homeopatycznych weterynaryjnych produktów leczniczych określonych w art. 19 ust. 2.

#### TYTUŁ IV

### WYTWARZANIE I PRZYWÓZ

#### Artykuł 44

1. Państwa Członkowskie podejmują wszelkie właściwe środki w celu zapewnienia, że wytwarzanie weterynaryjnych produktów leczniczych na ich terytorium wymaga pozwolenia. Pozwolenie na wytwarzanie w podobny sposób wymagane jest dla weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych do wywozu.

2. Pozwolenie określone w ust. 1 wymagane jest zarówno dla wytwarzania całościowego i częściowego, jak i dla wszelkich procesów podziału, pakowania czy też prezentacji.

Jednakże takie pozwolenie nie jest wymagane dla przygotowania, podziału, zmian opakowania lub prezentacji, w przypadku, gdy procesy te są wykonywane jedynie dla dostawy detalicznej przez farmaceutów w aptekach lub przez osoby prawnie upoważnione w Państwach Członkowskich do wykonywania takich procesów.

3. Pozwolenie określone w ust. 1 wymagane jest również przy przywozie z państw trzecich do Państwa Członkowskiego; niniejszy tytuł i art. 83 stosuje się w taki sam sposób do przywozu, jak i do produkcji.

Państwa Członkowskie podejmują wszelkie właściwe środki w celu zapewnienia, że weterynaryjnym produktom leczniczym sprowadzonym na ich terytorium z państwa trzeciego i przeznaczonym dla innego Państwa Członkowskiego towarzyszy kopia pozwolenia określonego w ust. 1.

#### Artykuł 45

W celu uzyskania pozwolenia na wytwarzanie, składający wniosek powinien spełnić przynajmniej następujące wymagania:

- a) wyszczególnić weterynaryjne produkty lecznicze i postaci farmaceutyczne, które będą przedmiotem produkcji lub przywozu oraz miejsce, gdzie mają one być wytwarzane i/lub kontrolowane;
- b) posiadać do swojej dyspozycji, dla wytwarzania lub przywozu powyższych, odpowiednie i wystarczające pomieszczenia, wyposażenie techniczne i urządzenia kontrolne odpowiadające prawnym wymaganiom, które zainteresowane Państwo Członkowskie ustanawia zarówno w stosunku do wytwarzania i kontroli, jak i magazynowania produktów, zgodnie z art. 24;
- c) posiadać do swojej dyspozycji usługi przynajmniej jednej wykwalifikowanej osoby, w rozumieniu art. 52.

Składający wniosek podaje szczegółowe dane w swoim wniosku, potrzebne do ustalenia jego zgodności z podanymi wyżej wymaganiami.

#### Artykuł 46

1. Właściwe władze Państwa Członkowskiego nie wydają pozwolenia na wytwarzanie dopóki nie ustalą zgodności szczegółowych danych dostarczonych na podstawie art. 45, drogą wywiadu przeprowadzonego przez jego przedstawicieli.

2. W celu zapewnienia, że wymagania określone w art. 45 są spełnione, pozwolenie może być udzielone warunkowo, pod warunkiem spełnienia określonych zobowiązań nałożonych wtedy, gdy udzielono pozwolenia albo w okresie późniejszym.

3. Pozwolenie odnosi się wyłącznie do pomieszczeń wyszczególnionych we wniosku i do weterynaryjnych produktów leczniczych i postaci farmaceutycznych wyszczególnionych w danym wniosku.

#### Artykuł 47

Państwa Członkowskie podejmują wszelkie właściwe środki w celu zapewnienia, że czas przeznaczony na procedurę

udzielania pozwolenia na wytwarzanie nie przekracza 90 dni od dnia, w którym właściwe władze otrzymają wniosek.

#### Artykuł 48

Jeśli posiadacz pozwolenia na wytwarzanie występuje z wnioskiem o zmianę jakichkolwiek szczegółowych danych określonych w art. 45 lit. a) oraz b) akapit pierwszy, to czas przeznaczony na procedurę związaną z tym wnioskiem nie przekracza 30 dni. w szczególnych przypadkach okres ten może być przedłużony do 90 dni.

#### Artykuł 49

Właściwe władze Państwa Członkowskiego mogą zażądać od składającego wniosek dalszych informacji dotyczących zarówno szczegółowych danych dostarczonych na podstawie z art. 45 jak i wykwalifikowanej osoby, określonej w art. 52; w przypadku, gdy właściwe władze, których to dotyczy, egzekwują to prawo, zastosowanie terminów określonych w art. 47 i 48 zostaje zawieszona do chwili, aż zostaną dostarczone wymagane dodatkowe dane.

#### Artykuł 50

Posiadacz pozwolenia na wytwarzanie jest, co najmniej zobowiązany do:

- a) posiadania do swojej dyspozycji usług personelu zgodnie z wymaganiami prawnymi obowiązującymi w Państwie Członkowskim, którego to dotyczy, w odniesieniu zarówno do wytwarzania, jak i kontroli;
- b) zbywania weterynaryjnych produktów leczniczych, posiadających pozwolenie, zgodnie z ustawodawstwem Państwa Członkowskiego, którego to dotyczy;
- c) wcześniejszego powiadamiania właściwych władz o wszelkich zmianach, których chce dokonać w stosunku do którejkolwiek ze szczegółowych danych, na podstawie art. 45; właściwe władze są, w każdym przypadku, niezwłocznie zawiadamiane jeśli wykwalifikowana osoba, określona w art. 52 zostaje nieoczekiwanie zastąpiona;
- d) pozwolenia przedstawicielom właściwych władz Państwa Członkowskiego, którego to dotyczy, na wstęp, o każdej porze, do swoich pomieszczeń;
- e) umożliwienia wykwalifikowanej osobie określonej w art. 52, wykonywania swoich obowiązków, w szczególności do udostępnienia jej koniecznych urządzeń;
- f) zgodności z zasadami i wytycznymi dobrej praktyki wytwarzania produktów leczniczych przewidzianymi w prawie wspólnotowym;
- g) prowadzenia szczegółowych zapisów dotyczących wszystkich weterynaryjnych produktów leczniczych dostarczanych przez siebie, wraz z próbkami, zgodnie z ustawodawstwami krajów przeznaczenia. Co najmniej poniższe informacje zapisywane są w zakresie każdej transakcji, bez względu na to, czy jest ona płatna czy też nie:

— data,

— nazwa weterynaryjnego produktu leczniczego,



- dostarczona ilość,
- nazwa i adres odbiorcy,
- numer serii.

Zapisy te dostępne są dla inspekcji przeprowadzanej przez właściwe władze, przez okres przynajmniej trzech lat.

#### Artykuł 51

Zasady i wytyczne dobrej praktyki wytwarzania weterynaryjnych produktów leczniczych, określonych w art. 50 lit. f), przyjmowane są w formie dyrektywy skierowanej do Państw Członkowskich zgodnie z procedurą określoną w art. 89 ust. 2.

Szczegółowe wytyczne są publikowane przez Komisję i, jeśli to właściwe, uaktualniane biorąc pod uwagę postęp naukowy i techniczny.

#### Artykuł 52

1. Państwa Członkowskie podejmują wszelkie właściwe środki w celu zapewnienia, że posiadacz pozwolenia na wytwarzanie ma stale i ciągle do swojej dyspozycji usługi, co najmniej jednej wykwalifikowanej osoby, która spełnia warunki ustanowione w art. 53 i jest odpowiedzialna, w szczególności, za wykonywanie obowiązków wyszczególnionych w art. 55.

2. Jeśli osobiście spełnia ona warunki ustanowione w art. 53, to posiadacz pozwolenia może przejąć na siebie odpowiedzialność określoną w ust. 1.

#### Artykuł 53

1. Państwa Członkowskie zapewniają, że wykwalifikowana osoba określona w art. 52 spełnia minimalne warunki dotyczące kwalifikacji, wymienione w ust. 2 i 3.

2. Osoba wykwalifikowana posiada dyplom, świadectwo lub inny dokument stwierdzający formalne kwalifikacje uzyskane po ukończeniu studiów uniwersyteckich, lub studiów uznanych za ekwiwalentne przez Państwo Członkowskie, którego to dotyczy, trwających, co najmniej cztery lata studiów teoretycznych i praktycznych w jednej z następujących dyscyplin naukowych: farmacja, medycyna, weterynaria, chemia, chemia i technologia farmaceutyczna, biologia.

Jednakże, minimalny czas trwania studiów uniwersyteckich może wynosić trzy i pół roku, w przypadku, gdy następuje po nich okres kształcenia teoretycznego i praktycznego trwający przynajmniej jeden rok z zawartym w nim przynajmniej sześciomiesięcznym okresem szkolenia w publicznej aptece, potwierdzony egzaminem na poziomie uniwersyteckim.

W przypadku, gdy w Państwie Członkowskim koegzystują dwa uniwersyteckie lub ekwiwalentne studia i gdy jedno z nich trwa ponad cztery lata, a drugie ponad trzy lata, dyplom, świadectwo lub inny dokument stwierdzający formalne kwalifikacje uzyskane po ukończeniu trzyletnich studiów uniwersyteckich, lub ich uznany ekwiwalent, uważane są jako spełniające warunki,

określone w akapicie pierwszym wówczas, gdy dyplomy, świadectwa i inne dokumenty stwierdzające formalne kwalifikacje uzyskane po ukończeniu obu studiów uważane są jako ekwiwalentne przez Państwo, którego to dotyczy.

Studia obejmują nauczanie praktyczne i teoretyczne dotyczące, co najmniej jednego z niżej podanych podstawowych przedmiotów:

- fizyka eksperymentalna,
- chemia ogólna i nieorganiczna,
- chemia organiczna,
- chemia analityczna,
- chemia farmaceutyczna, wraz z analizą produktów leczniczych,
- ogólna i stosowana biochemia (medyczna),
- fizjologia,
- mikrobiologia,
- farmakologia,
- technologia farmaceutyczna,
- toksykologia,
- farmakognozja (badanie składu i zjawisk cząstek czynnych substancji naturalnych pochodzenia roślinnego i zwierzęcego).

Nauczanie tych przedmiotów powinno być tak wyważone, aby umożliwić osobie, której to dotyczy, spełnienia warunków wyszczególnionych w art. 55.

O ile niektóre dyplomy, świadectwa i dokumenty stwierdzające formalne kwalifikacje wspomniane w niniejszym ustępie nie spełniają kryteriów ustanowionych powyżej, właściwe władze Państwa Członkowskiego zapewniają, że dana osoba, dostarczy dowód na to, że posiada ona, w związanym przedmiocie, wiedzę wymaganą do wytwarzania i kontroli weterynaryjnych produktów leczniczych.

3. Wykwalifikowana osoba powinna uzyskać doświadczenie praktyczne przez okres, co najmniej dwóch lat, w jednym lub dwóch przedsięwzięciach, które są autoryzowanymi producentami, w zakresie jakościowej analizy produktów leczniczych, analizy ilościowej substancji czynnych oraz testowania i badań koniecznych do zapewnienia jakości weterynaryjnych produktów leczniczych.

Czas trwania praktycznego doświadczenia może zostać skrócony o jeden rok w przypadku, gdy studia uniwersyteckie trwają, co najmniej pięć lat oraz o półtora roku w przypadku, gdy studia uniwersyteckie trwają, co najmniej sześć lat.

#### Artykuł 54

1. Osoba zaangażowana, w Państwie Członkowskim, w działalność osoby, określonej w art. 52, w dniu od którego stosuje się dyrektywę 81/851/EWG, nie stosując się do przepisów art. 53,

uznana jest za kwalifikującą się do dalszej pracy w tym zakresie obowiązków w Państwie, którego to dotyczy.

2. Posiadacz dyplomu, świadectwa lub innego dokumentu stwierdzającego formalne kwalifikacje uzyskane po ukończeniu studiów uniwersyteckich — lub studiów uznanych za ekwiwalentne przez Państwo Członkowskie, którego to dotyczy — w dyscyplinie naukowej pozwalającej mu na zajmowanie stanowiska osoby, określonej w art. 52, pod warunkiem, że zgodnie z przepisami prawa danego Państwa, może — jeśli rozpoczął swoje studia przed dniem 9 października 1981 r. — być uznany za wykwalifikowanego do podjęcia w tym państwie obowiązków osoby określonej w art. 52, pod warunkiem, że był wcześniej zaangażowany w następujące działania przez okres co najmniej dwóch lat przed dniem 9 października 1991 r. w jednym lub więcej przedsiębiorstwach posiadających pozwolenie na wytwarzanie; nadzór produkcyjny i/lub jakościową i ilościową analizę substancji czynnych oraz niezbędne testowanie i badania pod bezpośrednim nadzorem osoby, określonej w art. 52, dla zapewnienia jakości weterynaryjnych produktów leczniczych.

Jeśli osoba, której to dotyczy, uzyskała doświadczenie praktyczne określone w akapicie pierwszym, przed dniem 9 października 1971 r., zanim zaangażuje się w takie działania, niezwłocznie odbędzie rok praktyki zgodnie z warunkami, określonymi w akapicie pierwszym.

#### Artykuł 55

1. Państwa Członkowskie podejmują wszelkie właściwe środki dla zapewnienia, że osoba wykwalifikowana, określona w art. 52, jest, bez uszczerbku dla jej relacji z posiadaczem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, odpowiedzialna, w kontekście procedury, określonej w art. 56, za zapewnienie, że:

- a) w przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych wytwarzanych w Państwie Członkowskim, którego to dotyczy, każda seria weterynaryjnych produktów leczniczych została wytworzona i skontrolowana zgodnie z prawem obowiązującym w danym Państwie Członkowskim oraz zgodnie z wymogami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;
- b) w przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych pochodzących z państw trzecich, każda przywożona partia towaru została poddana w importującym Państwie Członkowskim pełnej analizie jakościowej i ilościowej przynajmniej wszystkich substancji czynnych oraz innym testom i badaniom koniecznym do zapewnienia jakości weterynaryjnych produktów leczniczych pod kątem wymogów pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Partie weterynaryjnych produktów leczniczych, które przeszły takie kontrole w Państwie Członkowskim są zwolnione z podanych wyżej kontroli, jeżeli są wprowadzane do obrotu w innym Państwie Członkowskim i są do nich dołączone sprawozdania kontrolne podpisane przez wykwalifikowaną osobę.

2. W przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych przywożonych z państw trzecich, gdzie zostały, przez Wspólnotę i kraj wywozu, podjęte odpowiednie kroki dla zapewnienia, że producent weterynaryjnego produktu leczniczego stosuje

normy dobrej praktyki wytwarzania, co najmniej równoważne z tymi, ustanowionymi przez Wspólnotę, i w celu zapewnienia, że kontrole, określone w ust. 1 lit. b) akapit pierwszy zostały przeprowadzone na terenie kraju wywozu, wówczas osoba wykwalifikowana może być zwolniona od odpowiedzialności za przeprowadzenie takich kontroli.

3. We wszystkich przypadkach, w szczególności, gdy weterynaryjne produkty lecznicze są dopuszczone do sprzedaży, osoba wykwalifikowana zaświadcza, w rejestrze lub równoważnym dokumencie przeznaczonym do tego celu, że każda partia towaru spełnia wymagania niniejszego artykułu; wspomniany rejestr lub równoważny dokument aktualizowany jest na bieżąco w miarę przeprowadzania czynności i pozostaje do dyspozycji przedstawicieli właściwych władz na okres określony w przepisach Państwa Członkowskiego, którego to dotyczy, oraz w każdym przypadku, przez co najmniej pięć lat.

#### Artykuł 56

Państwa Członkowskie zapewniają, że obowiązki osoby wykwalifikowanej określonej w art. 52 są wypełnione, albo przy pomocy właściwych środków administracyjnych albo przez podporządkowanie takiej osoby kodeksowi postępowania zawodowego.

Państwa Członkowskie mogą przewidzieć czasowe zawieszenie w czynnościach takiej osoby w związku z rozpoczęciem, w stosunku do niej, postępowania administracyjnego lub dyscyplinarnego z tytułu zaniedbania wykonywania swoich obowiązków.

#### Artykuł 57

Przepisy niniejszego tytułu stosuje się do weterynaryjnych homeopatycznych produktów leczniczych.

#### TYTUŁ V

### ETYKIETOWANIE I ULOTKI DOŁĄCZONE DO OPAKOWANIA

#### Artykuł 58

1. Następujące informacje, które odpowiadają szczegółowym danym i dokumentom dostarczonym na podstawie art. 12 i 13 ust. 1 i zatwierdzone są przez właściwe władze, umieszczane są czytelnie, na pojemnikach i zewnętrznych opakowaniach produktów leczniczych:

- a) Nazwa weterynaryjnego produktu leczniczego, którą może być znak firmowy lub nazwa niezastrzeżona, z towarzyszącym znakiem towarowym lub nazwą producenta, lub naukową nazwą lub formułą, ze znakiem lub bez znaku towarowego, lub nazwą producenta.

W przypadku, gdy specjalna nazwa produktu leczniczego zawierającego jedynie jedną substancję czynną jest nazwą firmową, nazwie tej musi towarzyszyć, czytelnie podana, międzynarodowa niezastrzeżona nazwa zalecana przez Światową Organizację Zdrowia, natomiast w przypadku, gdy taka nazwa nie występuje przez powszechnie stosowaną niezastrzeżoną nazwę;

- b) podanie substancji czynnych wyrażonych jakościowo i ilościowo na dawkę jednostkową lub w zależności od postaci podawania dla określonej objętości lub wagi, używając międzynarodowych niezastrzeżonych nazw zalecanych przez Światową Organizację Zdrowia, natomiast w przypadku, gdy taka nazwa nie występuje przez powszechnie stosowaną niezastrzeżoną nazwę;
- c) numer partii towaru;
- d) numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;
- e) nazwa lub nazwa spółki oraz stały adres lub miejsce rejestracji posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i producenta, jeśli są różne;
- f) gatunki zwierząt dla których przeznaczony jest weterynaryjny produkt leczniczy; metoda i sposób podawania;
- g) okres wycofania, nawet jeśli jest żaden, w przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych podawanych zwierzętom przeznaczonym na produkcję żywności;
- h) data ważności, podana w sposób jasny;
- i) specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu, jeśli takie istnieją;
- j) specjalne środki ostrożności przy usuwaniu nie użytych produktów leczniczych lub materiałów odpadowych produktów leczniczych, jeśli takie istnieją;
- k) szczegółowe dane wymagane do wykazania, na podstawie art. 26 ust. 1, jeśli takie istnieją;
- l) wyrazy „Do stosowania wyłącznie u zwierząt”.

2. Postać farmaceutyczna i zawartość wagowa, objętości lub ilości jednostek dawkowania muszą znajdować się jedynie na opakowaniu zewnętrznym.

3. Przepisy załącznika i A część 1, w takim stopniu, w jakim dotyczą one składu jakościowego i ilościowego weterynaryjnych produktów leczniczych w odniesieniu do substancji czynnych, mają zastosowanie do szczegółowych danych przewidzianych w ust. 1 lit. b).

4. Szczegółowe dane wspomniane w ust. 1 lit. f)—l) znajdują się na zewnętrznym opakowaniu i na pojemniku produktów leczniczych w języku lub językach kraju, w którym są one wprowadzane do obrotu.

#### Artykuł 59

1. W przypadku ampułek, szczegółowe dane wymienione w art. 58 ust. 1 umieszczane są na opakowaniu zewnętrznym. Jednakże, na pojemnikach konieczne jest podanie wyłącznych następujących szczegółowych danych:

- nazwa weterynaryjnego produktu leczniczego,
- ilość substancji czynnych,
- sposób podawania,
- numer partii towaru,
- data ważności,
- wyrazy „Do stosowania wyłącznie u zwierząt”.

2. W przypadku pojemników z małymi jednostkowymi dawkami, innych niż ampułki, na których nie jest możliwe umieszczenie szczegółowych danych, określonych w ust. 1, wymagania art. 58 ust. 1, 2 i 3 stosuje się wyłącznie do zewnętrznego opakowania.

3. Szczegółowe dane, określone w ust. 1 tiret trzecie i szóste umieszczane są na opakowaniu zewnętrznym i na pojemniku produktów leczniczych w języku lub językach kraju, w którym są one wprowadzane do obrotu.

#### Artykuł 60

W przypadku braku opakowania zewnętrznego, wszystkie szczegółowe dane, które powinny być umieszczone na takim opakowaniu stosownie do art. 58 i 59 umieszczane są na pojemniku.

#### Artykuł 61

1. Załączenie ulotki znajdującej się w opakowaniu zbiorczym weterynaryjnych produktów leczniczych jest obowiązkowe, chyba, że wszystkie informacje wymagane przez niniejszy artykuł mogą być przeniesione na pojemnik i zewnętrzne opakowanie zbiorcze. Państwa Członkowskie podejmują wszelkie właściwe środki w celu zapewnienia, że ulotka znajdująca się w opakowaniu odnosi się jedynie do weterynaryjnego produktu leczniczego, do którego została dołączona. Treść ulotki napisana jest w urzędowym języku lub językach Państwa Członkowskiego, w którym produkt leczniczy jest wprowadzany do obrotu.

2. Ulotka znajdująca się w opakowaniu zawiera, co najmniej podane poniżej informacje odpowiadające szczegółowym danym i dokumentom dostarczonym na podstawie art. 12 i 13 ust. 1 i być zatwierdzona przez właściwe władze:

- a) nazwę lub nazwę spółki oraz stały adres lub zarejestrowane miejsce działalności posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i producenta, jeśli różnią się od siebie;
- b) nazwę weterynaryjnego produktu leczniczego i podanie jego substancji czynnych, wyrażone jakościowo i ilościowo;

Niezasztrzeżone międzynarodowe nazwy zalecane przez Światową Organizację Zdrowia mogą być użyte, w przypadkach, gdy takie nazwy istnieją;

- c) wskazania terapeutyczne;
- d) przeciwwskazania i działania niepożądane, tak dalece jak te szczególnie są niezbędne przy stosowaniu weterynaryjnego produktu leczniczego;

- e) gatunki zwierząt, dla których przeznaczony jest weterynaryjny produkt leczniczy, dawkę dla każdego gatunku, metodę i sposób podawania oraz wskazówki prawidłowego podawania, jeśli to niezbędne;
- f) okres wycofania, nawet jeśli zerowy, w przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych podawanych zwierzętom przeznaczonym na produkcję żywności;
- g) specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu, jeśli istnieją;
- h) dane szczegółowe wymagane do przedstawienia na podstawie art. 26 ust. 1, jeśli istnieją;
- i) specjalne środki ostrożności przy usuwaniu niewykorzystanych produktów leczniczych lub materiałów odpadowych produktów leczniczych, jeśli istnieją;

3. Szczegółowe dane określone w ust. 2 podawane są w języku lub językach krajów, w których produkt jest wprowadzany do obrotu. Inne informacje powinny być wyraźnie oddzielone od takich danych szczegółowych.

#### Artykuł 62

W przypadku gdy przepisy niniejszego tytułu nie są przestrzegane, a formalne powiadomienie zostało przekazane osobie, której to dotyczy, nie dając efektu, właściwe władze Państw Członkowskich mogą zawiesić lub wycofać pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

#### Artykuł 63

Wymagania Państw Członkowskich dotyczące warunków dostawy dla powszechnego użytku, oznakowanie cen na produktach leczniczych dla użytku weterynaryjnego oraz prawo własności przemysłowej nie będą naruszone przez przepisy niniejszego tytułu.

#### Artykuł 64

1. Bez uszczerbku dla ust. 2, homeopatyczne weterynaryjne produkty lecznicze opatrzone są etykietą zgodnie z przepisami niniejszego tytułu oraz oznaczone są przez umieszczenie na ich naklejkach, w wyraźny czytelny sposób, wyrazów „homeopatyczny produkt leczniczy do użytku weterynaryjnego”.

2. Dodatkowo do jasnej wzmianki wyrazów „homeopatyczny produkt leczniczy bez zatwierdzonych wskazań terapeutycznych”, etykieta, oraz gdzie właściwe, ulotka znajdująca się w opakowaniu dla homeopatycznych produktów leczniczych określonych w art. 17 ust. 1, zawiera tylko i wyłącznie następujące informacje:

- naukową nazwę wsadu lub wsadów, a za nią stopień rozcieńczenia, używając symboli farmakopei stosowanych zgodnie z art. 1 pkt 8,
- nazwę i adres posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, gdzie właściwe również producenta,

- metodę podawania oraz, jeśli niezbędne, sposób,
- datę ważności, podaną wyraźnie (miesiąc, rok),
- postać farmaceutyczną,
- zawartość prezentacji sprzedaży,
- specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu, jeśli takie istnieją,
- gatunki docelowe,
- specjalne ostrzeżenia jeśli są one wymagane dla produktu leczniczego,
- numer partii towaru,
- numer rejestracji.

#### TYTUŁ VI

### POSIADANIE, OBRÓT HURTOWY I WYDAWANIE WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

#### Artykuł 65

1. Państwa Członkowskie podejmują wszelkie właściwe środki w celu zapewnienia, że obrót hurtowy weterynaryjnych produktów leczniczych podlega posiadaniu pozwolenia, oraz w celu zapewnienia, że czas przyjęty dla procedury udzielenia tego pozwolenia nie przekracza 90 dni od dnia, w którym właściwe władze otrzymały wniosek.

Państwa Członkowskie mogą wyłączyć dostawy małych ilości weterynaryjnych produktów leczniczych od jednego detalisty do drugiego z zakresu pojęcia obrotu hurtowego.

2. W celu uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, składający powinien ma do swojej dyspozycji technicznie kompetentny personel oraz odpowiednie i wystarczające pomieszczenia zgodnie z wymaganiami ustanowionymi w Państwach Członkowskich, których to dotyczy, w odniesieniu do magazynowania i obsługi weterynaryjnych produktów leczniczych.

3. Posiadacz pozwolenia na obrót hurtowy jest zobowiązany do prowadzenia szczegółowych zapisów. Poniższe minimalne informacje zapisywane są w odniesieniu do każdej transakcji przychodzącej lub wychodzącej:

- a) data;
- b) szczegółowe określenie weterynaryjnego produktu leczniczego;
- c) numer partii towaru, data ważności;
- d) ilość otrzymana lub dostarczona;
- e) nazwa i adres dostawcy lub odbiorcy.

Przynajmniej raz w roku przeprowadzana jest szczegółowa kontrola w celu porównania przychodzących i wychodzących dostaw produktów leczniczych z dostawami bieżąco utrzymywanymi na składzie, z zapisem wszelkich rozbieżności.



Zapisy te powinny być udostępnione dla inspekcji prowadzonych przez właściwe władze przez okres, co najmniej trzech lat.

4. Państwa Członkowskie podejmują wszelkie właściwe środki w celu zapewnienia, że hurtownie dostarczają weterynaryjne produkty lecznicze wyłącznie do osób posiadających zgodę na prowadzenie działalności detalicznej zgodnie z art. 66, lub do innych osób, które są prawnie upoważnione do otrzymywania weterynaryjnych produktów leczniczych z hurtowni.

#### Artykuł 66

1. Państwa Członkowskie podejmują wszelkie właściwe środki w celu zapewnienia, że dostawa detaliczna weterynaryjnych produktów leczniczych jest prowadzona wyłącznie przez osoby, które są prawnie upoważnione do prowadzenia takiej działalności, zgodnie z prawem Państwa Członkowskiego, którego to dotyczy.

2. Każda osoba upoważniona zgodnie z ust. 1 do sprzedaży weterynaryjnych produktów leczniczych musi prowadzić szczegółowe zapisy. Podane poniżej informacje zapisywane są w odniesieniu do każdej transakcji przychodzącej lub wychodzącej:

- a) data;
- b) szczegółowe określenie weterynaryjnego produktu leczniczego;
- c) numer partii towaru, data ważności;
- d) ilość otrzymana lub dostarczona;
- e) nazwa i adres dostawcy lub odbiorcy;
- f) w przypadku gdy to stosowne, nazwisko i adres lekarza weterynarii wystawiającego receptę oraz kopia recepty.

Przynajmniej raz w roku przeprowadzana jest szczegółowa kontrola porównująca przychodzące i wychodzące dostawy weterynaryjnych produktów leczniczych uzgodnione z produktami bieżąco utrzymywanymi na składzie, z zapisem wszelkich rozbieżności.

Zapisy te powinny być udostępnione dla inspekcji prowadzonych przez właściwe władze przez okres, co najmniej trzech lat.

3. Państwa Członkowskie mogą ograniczyć liczbę wymaganych szczegółowych dokumentów, określonych w ust. 2. Jednakże wymagania te mają zawsze zastosowanie w przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych, które są przeznaczone do podawania zwierzętom przeznaczonym do produkcji żywności i które są dostępne wyłącznie na receptę weterynaryjną lub w stosunku do których należy przestrzegać okresu wycofania.

4. Nie później niż dnia 1 stycznia 1992 r. Państwa Członkowskie przekażą Komisji wykaz weterynaryjnych produktów leczniczych, które są dostępne bez recepty.

Po otrzymaniu komunikatu z Państwa Członkowskiego, Komisja bada, czy powinny być zaproponowane odpowiednie środki dla sporządzenia wspólnotowego wykazu takich produktów leczniczych.

#### Artykuł 67

Bez uszczerbku dla bardziej surowych przepisów wspólnotowych lub krajowych dotyczących wydawania weterynaryjnych produktów leczniczych i w celu ochrony zdrowia ludzi i zwierząt, recepty mogą być wymagane przy wydawaniu na potrzeby powszechne niżej podanych weterynaryjnych produktów leczniczych:

- a) produkty podlegające urzędowym ograniczeniom w dostawie lub stosowaniu, takim jak:
  - ograniczenia wynikające z wprowadzenia odpowiednich konwencji Narodów Zjednoczonych w sprawie narkotyków i substancji psychotropowych,
  - ograniczenia dotyczące stosowania weterynaryjnych produktów leczniczych wynikające z prawa wspólnotowego;
- b) produkty, w stosunku do których muszą być podjęte, przez lekarza weterynarii, specjalne środki ostrożności w celu uniknięcia niepotrzebnego ryzyka dla:
  - gatunków docelowych,
  - osoby podającej zwierzęciu produkty,
  - konsumenta środków spożywczych uzyskanych od leczonego zwierzęcia,
  - środowiska naturalnego;
- c) produkty przeznaczone do leczenia lub procesów patologicznych, które wymagają dokładnej wstępnej diagnozy lub stosowanie których może spowodować skutki, które utrudniają lub zakłócają kolejne środki diagnostyczne lub terapeutyczne;
- d) formuła produktu leczniczego recepturowego przeznaczonego dla zwierząt.

Dodatkowo, recepta jest wymagana dla nowych weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających substancję czynną, która została dopuszczona do stosowania w weterynaryjnym produkcie leczniczym na mniej niż pięć lat, dopóki, uwzględniając informacje i szczegółowe dane dostarczone przez składającego wniosek lub doświadczenie nabyte przy praktycznym stosowaniu weterynaryjnego produktu leczniczego, gdy właściwe władze będą przekonane, że nie dotyczą żadnego z kryteriów, określonych w lit. a)—d) akapit pierwszy.

#### Artykuł 68

1. Państwa Członkowskie podejmują wszelkie niezbędne środki w celu zapewnienia, że tylko osoby upoważnione na podstawie obowiązującego ustawodawstwa krajowego posiadają lub mają pod swoją kontrolą weterynaryjne produkty lecznicze lub substancje, które mogą być stosowane jako weterynaryjne produkty lecznicze, które mają właściwości anaboliczne, przeciwnakazne, przeciwpasożytnicze, przeciwzapalne hormonalne lub psychotropowe.

2. Państwa Członkowskie prowadzą rejestr wytwórców i pośredników mających pozwolenie na posiadanie substancji czynnych, które mogą mieć zastosowanie przy wytwarzaniu

weterynaryjnych produktów leczniczych mających właściwości określone w ust. 1.

Osoby takie muszą prowadzić szczegółowe zapisy dotyczące wszystkich transakcji z udziałem substancji, które mogą być stosowane przy produkcji weterynaryjnych produktów leczniczych, oraz udostępniać te zapisy podczas inspekcji przeprowadzanej przez właściwe władze, przez okres co najmniej trzech lat.

3. Wszelkie zmiany, które mają być wprowadzone do wykazu substancji określonych w ust. 1 muszą być przyjęte zgodnie z procedurą określoną w art. 89 ust. 2.

#### Artykuł 69

Państwa Członkowskie zapewniają, że właściciele lub osoby trzymające zwierzęta przeznaczone na produkcję żywności mogą przedstawić dowód nabycia, posiadania i podawania weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających substancje określone w art. 68; Państwa Członkowskie mogą rozszerzyć zakres tego obowiązku na inne weterynaryjne produkty lecznicze.

W szczególności, Państwa Członkowskie mogą wymagać przechowywania danych zawierających, co najmniej następujące informacje:

- a) datę;
- b) nazwę weterynaryjnego produktu leczniczego;
- c) ilość;
- d) nazwę i adres dostawcy produktu leczniczego;
- e) identyfikację leczonych zwierząt.

#### Artykuł 70

Bez względu na art. 9 i 67, Państwa Członkowskie zapewniają, że lekarze weterynarii świadczący usługi w innym Państwie Członkowskim mogą zabrać ze sobą i podawać zwierzętom małe ilości gotowych weterynaryjnych produktów leczniczych, nie przekraczających dziennego zapotrzebowania, innych niż immunologiczne weterynaryjne produkty lecznicze, które nie są dopuszczone do użytku w Państwie Członkowskim, w którym świadczone są usługi (zwanym dalej: przyjmującym Państwem Członkowskim), zakładając, że spełnione są poniższe warunki:

- a) pozwolenie na dopuszczenie produktu do obrotu przewidziane w art. 5, 7 i 8 zostało wydane przez właściwe władze Państwa Członkowskiego, w którym lekarz weterynarii prowadzi swoją działalność;
- b) weterynaryjne produkty lecznicze są transportowane przez lekarza weterynarii w oryginalnych opakowaniach fabrycznych;
- c) weterynaryjne produkty lecznicze przeznaczone do podawania zwierzętom przeznaczonym na produkcję żywności posiadają taki sam skład jakościowy i ilościowy, pod względem substancji czynnych, jak produkty lecznicze dopuszczone zgodnie z art. 5, 7 i 8 w przyjmującym Państwie Członkowskim;
- d) lekarz weterynarii świadczący usługi w innym Państwie Członkowskim zapoznaje się z dobrymi praktykami weterynaryjnymi stosowanymi w tym Państwie Członkowskim i zapewnia, że okres wycofania wyszczególniony na etykiecie

weterynaryjnego produktu leczniczego, którego to dotyczy, jest zgodny, chyba, że w sposób rozsądny oczekuje się od niego żeby wiedział, że dłuższy okres wycofania powinien być określony tak, aby był on zgodny z tymi dobrymi praktykami weterynaryjnymi;

- e) lekarz weterynarii nie powinien przekazywać jakiegokolwiek weterynaryjnego produktu leczniczego właścicielowi lub osobie trzymającej zwierzęta leczone w przyjmującym Państwie Członkowskim, chyba, że jest to dozwolone na podstawie przepisów przyjmującego Państwa Członkowskiego; w tym przypadku powinien on jednakże dostarczyć, tylko w odniesieniu do zwierzęcia będącego pod jego opieką, i tylko minimalne ilości weterynaryjnego produktu leczniczego potrzebne do zakończenia leczenia zwierzęcia, którego to dotyczy w tym przypadku;
- f) od lekarza weterynarii wymaga się przechowywania szczegółowych zapisów, dotyczących leczonych zwierząt, diagnozy, podanych weterynaryjnych produktów leczniczych, podanej dawki, okresu leczenia i przyjętego okresu wycofania. Dane te powinny być udostępnione inspekcji prowadzonej przez właściwe władze przyjmującego Państwa Członkowskiego przez okres co najmniej trzech lat;
- g) ogólny zakres i ilość weterynaryjnych produktów leczniczych przewożonych przez lekarza weterynarii nie powinny przekraczać ogólnych wymagań dla dziennych potrzeb dobrej praktyki weterynaryjnej.

#### Artykuł 71

1. W przypadku braku szczególnej legislacji wspólnotowej dotyczącej stosowania immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych dla zwalczania lub kontroli chorób zwierzęcych, Państwo Członkowskie może, zgodnie z jego ustawodawstwem krajowym, zakazać produkcji, przywozu, posiadania, sprzedaży, dostawy i/lub stosowania immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych na całym lub w części swojego terytorium, jeśli stwierdzono, że:

- a) podawanie produktu zwierzętom kłóci się z wprowadzaniem narodowego programu diagnozy, kontroli lub zwalczania choroby zwierzęcej, lub będzie powodować trudności w stwierdzeniu braku zarażenia żywych zwierząt lub skażenia środków spożywczych lub innych produktów uzyskanych od leczonych zwierząt;
- b) choroba, dla której produkt jest przeznaczony celem uzyskania odporności, jest w dużym stopniu nieobecna na rozpatrywanym terytorium.

2. Właściwe władze Państw Członkowskich powiadamiają Komisję o wszystkich przypadkach, do których stosowane są przepisy ust. 1.

#### TYTUŁ VII

### NADZÓR FARMAKOLOGICZNY

#### Artykuł 72

1. Państwa Członkowskie podejmują wszelkie właściwe środki w celu zachęcenia powiadamiania właściwych władz o podejrzewanych działaniach niepożądanych spowodowanych przez weterynaryjne produkty lecznicze.

2. Państwa Członkowskie mogą nałożyć szczególne wymagania na praktykujących lekarzy weterynarii i innych pracowników zawodowych w ochronie zdrowia odnoszące się do powiadamiania o podejrzanych poważnych lub niespodziewanych działaniach niepożądanych oraz działaniach niepożądanych u ludzi, w szczególności w przypadku, gdy takie powiadomienie jest warunkiem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

#### Artykuł 73

W celu zapewnienia przyjęcia właściwych decyzji regulujących, dotyczących weterynaryjnych produktów leczniczych dopuszczonych we Wspólnocie, uwzględniając informacje uzyskane na temat podejrzanych działań niepożądanych wywołanych stosowaniem weterynaryjnych produktów leczniczych w normalnych warunkach, Państwa Członkowskie tworzą weterynaryjny system nadzoru farmakologicznego. System ten ma służyć do zbierania informacji użytecznych w nadzorze nad weterynaryjnymi produktami leczniczymi, ze szczególnym uwzględnieniem działań niepożądanych u zwierząt i u ludzi związanych ze stosowaniem weterynaryjnych produktów leczniczych, oraz dla naukowej oceny takich informacji.

Informacje takie powinny być porównane z dostępnymi danymi o sprzedaży i receptach dotyczących weterynaryjnych produktów leczniczych.

System ten uwzględnia również wszelkie dostępne informacje dotyczące braku oczekiwanej skuteczności, użycia niezgodnego z przeznaczeniem, badania ważności okresu wycofania i potencjalnych problemów dla środowiska naturalnego, wynikających ze stosowania produktu, interpretowane zgodnie z wytycznymi Komisji określonymi w art. 77 ust. 1, które mogą mieć wpływ na ocenę ich korzyści i ryzyka.

#### Artykuł 74

Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu posiada stale i ciągle do swej dyspozycji odpowiednio wykwalifikowaną osobę odpowiedzialną za nadzór farmakologiczny.

Ta wykwalifikowana osoba jest odpowiedzialna za:

- a) utworzenie i utrzymywanie systemu, który zapewnia, że informacje o wszystkich podejrzanych działaniach niepożądanych, które zostały zgłoszone personelowi przedsiębiorstwa, włączając w to jego przedstawicieli, są zbierane i porównywane w taki sposób aby były dostępne co najmniej w jednym punkcie we Wspólnocie;
- b) przygotowanie dla właściwych władz raportów, określonych w art. 75, w takiej formie jaka może być przewidziana przez te władze zgodnie z wytycznymi określonymi w art. 77 ust. 1;
- c) zapewnienie, że każdy wniosek pochodzący od właściwych władz, dotyczący dostarczenia dodatkowych informacji potrzebnych dla oceny korzyści i ryzyka płynących ze

stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego, uzyska pełną i szybką odpowiedź, łącznie z dostarczeniem informacji o wielkości sprzedaży lub ilości recept na weterynaryjny produkt leczniczy, którego to dotyczy;

- d) dostarczenie do właściwych władz wszelkich innych informacji odnoszących się do oceny korzyści i ryzyka płynących ze stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego, wraz z właściwą informacją dotyczącą badań nadzoru po wprowadzeniu do obrotu.

#### Artykuł 75

1. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jest zobowiązany do przechowywania szczegółowych zapisów dotyczących wszystkich podejrzanych działań niepożądanych występujących albo wewnątrz Wspólnoty, albo w państwie trzecim.

2. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jest zobowiązany do zapisywania i zgłaszania — wszystkich podejrzanych poważnych działań niepożądanych i działań niepożądanych u ludzi w związku ze stosowaniem weterynaryjnych produktów leczniczych, o których można rozsądnie oczekiwać, że posiada wiedzę, lub na które zwrócono jego uwagę — niezwłocznie do właściwych władz Państwa Członkowskiego na którego terytorium powstał incydent, oraz w żadnym wypadku nie później niż 15 dnia kalendarzowego po otrzymaniu informacji.

3. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zapewnia, że podejrzane poważne i nieoczekiwane działania niepożądane i działania niepożądane u ludzi, które zdarzyły się na terytorium państwa trzeciego, będą niezwłocznie zgłaszane — zgodnie z wytycznymi określonymi w art. 77 ust. 1 tak, aby były one dostępne dla Agencji i dla właściwych władz Państwa lub Państw Członkowskich, gdzie weterynaryjny produkt leczniczy został dopuszczony — w żadnym wypadku nie później niż 15 dnia kalendarzowego po otrzymaniu informacji.

4. W przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych, które są rozpatrywane w zakresie dyrektywy 87/22/EWG lub które skorzysły z procedur o wzajemnym uznawaniu na mocy art. 21, 22 i 32 ust. 4 niniejszej dyrektywy oraz weterynaryjnych produktów leczniczych, do których odnoszą się procedury na mocy art. 36, 37 i 38 niniejszej dyrektywy, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dodatkowo zapewnia, że wszystkie podejrzane poważne działania niepożądane i działania niepożądane u ludzi, które wystąpiły we Wspólnocie, są zgłaszane w formie i w odpowiednich odstępach czasu, uzgodnionych z odpowiednim Państwem Członkowskim lub właściwymi władzami wyznaczonymi jako odnośne Państwo Członkowskie, w taki sposób, aby były dostępne dla odnośnego Państwa Członkowskiego.

5. Dopóki nie zostaną ustanowione inne wymagania, jako warunki udzielania pozwolenia, zapisy wszystkich działań niepożądanych powinny być dostarczone do właściwych władz w formie okresowo aktualizowanego sprawozdania bezpieczeństwa albo niezwłocznie na wniosek, lub okresowo w następujący sposób: roczniomiesięczne dla pierwszych dwóch lat po dopuszczeniu, roczne dla kolejnych dwóch lat, oraz w tym samym czasie od pierwszego odnowienia. Potem okresowo aktualizowane



sprawozdania bezpieczeństwa dostarczane są w odstępach pięcioletnich wraz z wnioskiem o odnowienie pozwolenia. Okresowo aktualizowane sprawozdanie bezpieczeństwa zawiera naukową ocenę korzyści i ryzyka płynących ze stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego.

6. W ślad za udzieleniem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu może wnioskować o zmianę przedziałów czasowych określonych w niniejszym artykule zgodnie z procedurą ustanowioną przez rozporządzenie Komisji (WE) nr 541/95 <sup>(1)</sup>, gdy ma to zastosowanie.

#### Artykuł 76

1. Agencja, we współpracy z Państwami Członkowskimi i Komisją powinna utworzyć sieć przetwarzania danych w celu ułatwienia wymiany informacji dotyczących nadzoru farmakologicznego w odniesieniu do produktów leczniczych wprowadzonych do obrotu we Wspólnocie.

2. Wykorzystując sieć przewidzianą w akapicie pierwszym, Państwa Członkowskie zapewniają, że sprawozdania o podejrzanych poważnych działaniach niepożądanych i działaniach niepożądanych u ludzi, zgodnie z wytycznymi, określonymi w art. 77 ust. 1, które miały miejsce na ich terytorium są niezwłocznie udostępniane Agencji i innym Państwom Członkowskim, oraz w żadnym przypadku nie później niż w ciągu 15 dni kalendarzowych od ich zgłoszenia.

3. Państwa Członkowskie zapewniają, że sprawozdania o podejrzanych poważnych działaniach niepożądanych i działaniach niepożądanych u ludzi, które miały miejsce na ich terytorium są niezwłocznie udostępniane posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, oraz w żadnym przypadku nie później niż w ciągu 15 dni kalendarzowych od ich zgłoszenia.

#### Artykuł 77

1. W celu ułatwienia wymiany informacji o nadzorze farmakologicznym we Wspólnocie, Komisja, po konsultacji z Agencją, Państwami Członkowskimi i zainteresowanymi stronami opracowuje wytyczne dotyczące zbierania, weryfikacji i przedstawiania sprawozdań o działaniach niepożądanych, wraz z wymogami technologicznymi dla wymiany elektronicznej informacji o weterynaryjnym nadzorze farmakologicznym zgodnie z międzynarodowo przyjętą terminologią.

Wytyczne te opublikowane zostaną w tomie 9 zasad dotyczących produktów leczniczych we Wspólnocie Europejskiej i uwzględnią prace międzynarodowej harmonizacji prowadzone w dziedzinie nadzoru farmakologicznego.

2. W celu interpretacji definicji określonych w art. 1 pkt. 10—16 oraz zasad wymienionych w niniejszym tytule, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz właściwe władze odnoszą się do szczegółowych wytycznych określonych w ust. 1.

#### Artykuł 78

1. W przypadku, gdy, w wyniku oceny danych weterynaryjnego nadzoru farmakologicznego, Państwo Członkowskie uważa, że

<sup>(1)</sup> Dz.U. L 55 z 11.3.1995, str. 7. Rozporządzenie zmienione rozporządzeniem (WE) 1146/98 (Dz.U. L 159 z 3.6.1998, str. 31).

pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinno być zawieszono, wycofano lub zmienione w celu ograniczenia wskazania lub dostępności, zmiany dawkowania, dodania przeciwwskazania lub dodania nowych środków ostrożności, Państwo to niezwłocznie zawiadamia o tym Agencję, inne Państwa Członkowskie i posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

2. W nagłych przypadkach, Państwo Członkowskie, którego to dotyczy, może zawiesić pozwolenie na dopuszczenie do obrotu weterynaryjnego produktu leczniczego pod warunkiem, że Agencja, Komisja i inne Państwa Członkowskie zostaną o tym poinformowane najpóźniej w ciągu następnego dnia roboczego.

#### Artykuł 79

Wszelkie zmiany, jakie mogą być niezbędne dla aktualizacji przepisów art. 72-78 z uwagi na postęp naukowy i techniczny mogą być dokonane zgodnie z procedurą określoną w art. 89 ust. 2.

#### TYTUŁ VIII

### NADZÓR I SANKCJE

#### Artykuł 80

1. Właściwe władze Państwa Członkowskiego, którego to dotyczy, zapewniają przy pomocy powtarzających się inspekcji, że wymagania prawne odnoszące się do weterynaryjnych produktów leczniczych są spełnione.

Takie inspekcje przeprowadzane są przez upoważnionych przedstawicieli właściwych władz, którzy są upoważnieni do:

- a) inspekcji jednostek produkcyjnych lub handlowych oraz wszelkich laboratoriów, którym posiadacz pozwolenia na produkcję zlecił zadanie przeprowadzenia badań kontrolnych na podstawie art. 24;
- b) pobrania próbek;
- c) zbadania wszelkich dokumentów odnoszących się do przedmiotu inspekcji, z zastrzeżeniem obowiązujących przepisów w Państwach Członkowskich od dnia 9 października 1981 r., które nakładają ograniczenia na te kompetencje w odniesieniu do opisu metody wytwarzania.

2. Państwa Członkowskie podejmują wszelkie właściwe środki w celu zapewnienia, że procesy wytwórcze stosowane przy produkcji immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych są w pełni atestowane i mają zapewnioną jednorodność każdej partii.

3. Urzędnicy reprezentujący właściwe władze składają sprawozdanie z każdej inspekcji, określonej w ust. 1, czy producent działa zgodnie z zasadami i wytycznymi dobrej praktyki wytwarzania określonej w art. 51. Kontrolowany producent jest zawiadamiany o treści takich sprawozdań.



## Artykuł 81

1. Państwa Członkowskie podejmują wszelkie właściwe środki w celu zapewnienia, że posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i, gdzie to właściwe, posiadacz pozwolenia na wytwarzanie przedstawia dowód badań kontrolnych przeprowadzonych na weterynaryjnych produktach leczniczych i/lub na składnikach i pośrednich produktach procesu produkcyjnego, zgodnie z metodami ustanowionymi w celach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

2. W celach zastosowania ust. 1, Państwa Członkowskie mogą wymagać, od posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu immunologicznymi weterynaryjnymi produktami leczniczymi, dostarczenia właściwym władzom kopii wszystkich sprawozdań kontroli podpisanych przez osobę wykwalifikowaną, zgodnie z art. 55.

Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu immunologicznymi weterynaryjnymi produktami leczniczymi zapewnia, że odpowiednia ilość reprezentatywnych próbek z każdej partii weterynaryjnych produktów leczniczych jest magazynowana przez okres przynajmniej do upływu daty ważności, oraz natychmiast dostarcza próbki na wniosek właściwych władz.

## Artykuł 82

1. W przypadku, gdy uznaje się to za niezbędne, Państwo Członkowskie może wymagać, od posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu immunologicznymi produktami, przedłożenia próbek z partii hurtowych i/lub produktu leczniczego dla zbadania przez laboratorium państwowe lub zatwierdzone laboratorium, przed wprowadzeniem do obrotu.

W przypadku partii wyprodukowanej w innym Państwie Członkowskim, zbadanej przez właściwe władze innego Państwa Członkowskiego i zadeklarowanej, że jest zgodna ze specyfikacjami krajowymi, taka kontrola może być przeprowadzana wyłącznie po zbadaniu sprawozdań kontrolnych danej partii, po zawiadomieniu Komisji i w przypadku, gdy różnice dotyczące warunków weterynaryjnych między dwoma Państwami Członkowskimi, których to dotyczy, to uzasadniają.

2. Z wyjątkiem przypadków, gdy Komisja została poinformowana, że dłuższy okres jest niezbędny do zakończenia analiz, Państwa Członkowskie zapewniają, że każde takie badanie zostanie ukończone w ciągu 60 dni od daty otrzymania próbek. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powiadamiany jest o wynikach badania w tym samym terminie.

3. Przed dniem 1 stycznia 1992 r., Państwa Członkowskie powiadamiają Komisję o immunologicznych weterynaryjnych produktach leczniczych będących przedmiotem obowiązkowej urzędowej kontroli przed wprowadzeniem do obrotu.

## Artykuł 83

1. Właściwe władze Państw Członkowskich zawieszają lub wycofują pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, gdy jest jasne, że:

- a) weterynaryjny produkt leczniczy okazuje się szkodliwy w warunkach stosowania podanych w czasie przedkładania wniosku o pozwolenie lub później;
- b) weterynaryjny produkt leczniczy nie wykazuje żadnego skutku terapeutycznego dla gatunków zwierząt dla których przeznaczone jest leczenie;
- c) jego jakościowy i ilościowy skład nie jest zgodny z podanym;
- d) zalecany okres wycofania jest nieodpowiedni do zagwarantowania, że środki spożywcze uzyskane z leczonego zwierzęcia nie zawierają pozostałości, które mogą stwarzać zagrożenie dla zdrowia konsumenta;
- e) weterynaryjny produkt leczniczy jest oferowany do sprzedaży w celu użytku, który jest zakazany innymi przepisami wspólnotowymi.

Jednakże, dopóki nie zostaną przyjęte przepisy wspólnotowe, właściwe władze mogą odmówić udzielenia pozwolenia dla produktów leczniczych weterynaryjnych w przypadku, gdy takie działanie jest niezbędne dla ochrony zdrowia publicznego, zdrowia konsumenta lub zwierząt;

- f) informacje podane w dokumentach wniosku na podstawie art. 12, 13 ust. 1 i art. 27 są niepoprawne;
  - g) badania kontrolne, określone w art. 81 ust. 1, nie zostały przeprowadzone;
  - h) zobowiązanie określone w art. 26 ust. 2. nie zostało wypełnione;
2. Pozwolenie może być zawieszono, lub wycofane, gdy stwierdzono, że:
- a) szczegółowe dane uzasadniające wniosek, przewidziany w art. 12 i 13 ust. 1, nie zostały zmienione zgodnie z art. 27 ust. 1 i 5;
  - b) wszelkie nowe informacje określone w art. 27 ust. 3 nie zostały przekazane do właściwych władz.

## Artykuł 84

1. Bez uszczerbku dla przepisów art. 83, Państwa Członkowskie podejmują wszelkie niezbędne środki w celu zapewnienia, że dostawa weterynaryjnego produktu leczniczego jest zakazana i że weterynaryjny produkt leczniczy, którego to dotyczy, został wycofany z obrotu, w przypadku gdy:

- a) jest oczywiste, że weterynaryjny produkt leczniczy jest szkodliwy w warunkach stosowania podanych w czasie przedkładania wniosku o pozwolenie lub później, na podstawie art. 27 ust. 5;
- b) weterynaryjny produkt leczniczy nie ma skutków terapeutycznych dla gatunków zwierząt, dla których przeznaczone jest leczenie;
- c) skład jakościowy i ilościowy weterynaryjnego produktu leczniczego jest niezgodny z podanym;

d) zalecany okres wycofania jest nieodpowiedni do zagwarantowania, że środki spożywcze uzyskane z leczonego zwierzęcia nie zawierają pozostałości, które mogą stwarzać zagrożenie zdrowia dla konsumenta;

e) badania kontrolne, określone w art. 81 ust. 1, nie zostały przeprowadzone, lub inne wymagania lub obowiązki odnoszące się do udzielenia pozwolenia na wytwarzanie określone w art. 44 ust. 1 nie zostały spełnione.

2. Właściwe władze mogą ograniczyć zakaz dostaw i wycofania z obrotu, wyłącznie w stosunku do zakwestionowanych partii towaru.

#### Artykuł 85

1. Właściwe władze Państwa Członkowskiego zawieszają lub wycofują pozwolenie na wytwarzanie dla danej kategorii preparatów lub dla wszystkich preparatów, jeśli którekolwiek z wymagań ustanowionych w art. 45 nie jest spełnione.

2. Właściwe władze Państwa Członkowskiego mogą, poza środkami przewidzianymi w art. 84, albo zawiesić wytwarzanie lub przywóz weterynaryjnych produktów leczniczych z państw trzecich, albo zawiesić lub wycofać pozwolenie na wytwarzanie dla danej kategorii preparatów lub dla wszystkich preparatów w przypadku niezgodności z przepisami odnoszącymi się do wytwarzania lub przywozu z państw trzecich.

#### Artykuł 86

Przepisy niniejszego tytułu stosuje się do weterynaryjnych homeopatycznych produktów leczniczych.

#### Artykuł 87

Państwa Członkowskie podejmują wszelkie właściwe środki w celu zachęcenia lekarzy weterynarii i innych specjalistów, których to dotyczy, do zgłaszania do właściwych władz wszelkich działań niepożądanych wywołanych przez weterynaryjne produkty lecznicze.

### TYTUŁ IX

#### STAŁY KOMITET

#### Artykuł 88

Wszelkie zmiany, które są niezbędne w celu przystosowania załącznika i do postępu technicznego przyjmowane są zgodnie z procedurą, określoną w art. 89 ust. 2.

#### Artykuł 89

1. Komisja jest wspomagana przez Stały Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych i dostosowania do postępu technicznego dyrektyw w sprawie usunięcia barier technicznych w handlu w sektorze weterynaryjnych produktów leczniczych (zwany dalej „Stałym Komitetem”).

2. W przypadku odniesienia do niniejszego artykułu stosuje się art. 5 i 7 decyzji 1999/468/WE, z uwzględnieniem przepisów zawartych w art. 8 wymienionej decyzji.

Termin, określony w art. 5 ust. 6 decyzji 1999/468/WE, ustala się na trzy miesiące.

3. Stały Komitet przyjmuje własny regulamin.

### TYTUŁ X

#### PRZEPISY OGÓLNE

#### Artykuł 90

Państwa Członkowskie podejmują wszelkie niezbędne środki w celu zapewnienia, że właściwe władze, których to dotyczy, będą przekazywać sobie wzajemnie odpowiednie informacje, w szczególności dotyczące zgodności z wymaganiami przyjętymi dla pozwolenia na wytwarzanie, lub pozwolenia na dopuszczenie produktów do obrotu.

Na podstawie uzasadnionego wniosku, Państwa Członkowskie niezwłocznie przekazują sprawozdania, określone w art. 80 ust. 3 do właściwych władz innego Państwa Członkowskiego. Jeżeli, po rozpatrzeniu sprawozdań, Państwo Członkowskie otrzymujące sprawozdania uważa, że nie może zaakceptować wniosków przyjętych przez właściwe władze Państwa Członkowskiego, w którym powstało sprawozdanie, zawiadamia władze, których to dotyczy, o swoich powodach i może zażądać dalszych informacji. Państwa Członkowskie, których to dotyczy, powinny usiłować osiągnąć porozumienie. Jeśli to niezbędne, w przypadku poważnych różnic opinii, jedno z zainteresowanych Państw Członkowskich, powiadamia Komisję.

#### Artykuł 91

1. Każde Państwo Członkowskie podejmuje wszelkie właściwe środki w celu zapewnienia, że Agencja będzie niezwłocznie informowana o decyzjach udzielających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu i o wszystkich decyzjach odmowy lub wycofania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, zakazu dostaw lub wycofaniu produktu z rynku, łącznie z przyczynami, na podstawie których taka decyzja była powzięta.

2. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jest zobowiązany do niezwłocznego powiadamiania Państw Członkowskich o każdym działaniu podjętym przez niego w celu zawieszenia obrotu weterynaryjnego produktu leczniczego lub wycofania produktu z rynku, łącznie z powodami takiego działania, jeśli to dotyczy skuteczności weterynaryjnego produktu leczniczego lub ochrony zdrowia publicznego. Państwa Członkowskie zapewnią, aby informacja ta została udostępniona Agencji.

3. Państwa Członkowskie zapewniają, że odpowiednie informacje o działaniach podjętych w zastosowaniu ust. 1 i 2, które mogą wpłynąć ujemnie na ochronę zdrowia w państwach trzecich są

niezwłocznie przedstawiane właściwym organizacjom międzynarodowym, z kopią do Agencji.

#### Artykuł 92

Państwa Członkowskie przekazują sobie wzajemnie wszelkie informacje niezbędne do zagwarantowania jakości i bezpieczeństwa homeopatycznych weterynaryjnych produktów leczniczych produkowanych i wprowadzonych do obrotu we Wspólnocie, w szczególności informacje, określone w art. 90 i 91.

#### Artykuł 93

1. Na wniosek producenta lub eksportera weterynaryjnych produktów leczniczych, lub władz przywożącego państwa trzeciego, Państwa Członkowskie zaświadcza, że dany producent znajduje się w posiadaniu pozwolenia na wytwarzanie. Wydając takie świadectwa, Państwa Członkowskie przestrzegają następujących warunków:

- a) uwzględniają obowiązujące uregulowania administracyjne Światowej Organizacji Zdrowia;
- b) dla weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych na wywóz, które są już dopuszczone na ich terytorium, dostarczają streszczenia cech produktu zatwierdzone zgodnie z art. 25 lub, w razie ich braku, dokument równoważny.

2. W przypadku, gdy producent nie posiada pozwolenia na dopuszczenie produktu do obrotu, dostarcza do władz odpowiedzialnych za przygotowanie świadectwa, określonego w akapicie pierwszym, deklarację wyjaśniającą, dlaczego takie pozwolenie nie jest dostępne.

#### Artykuł 94

Każda decyzja, określona w niniejszej dyrektywie, podjęta przez właściwe władze Państw Członkowskich, może być przyjęta wyłącznie na zasadach określonych w niniejszej dyrektywie i powinna podawać w szczególności powody, na jakich została oparta.

Taka decyzja jest podawana do wiadomości zainteresowanej strony, która jednocześnie zawiadamiana jest o dostępnych dla niej środkach odwoławczych zgodnie z obowiązującym prawodawstwem oraz o czasie, przeznaczonym na korzystanie z takich środków odwoławczych.

Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i odwołania takich pozwoleń publikowane są przez każde Państwo Członkowskie w jego Dzienniku Urzędowym.

#### Artykuł 95

Państwa Członkowskie nie zezwalają, aby środki spożywcze przeznaczone do spożycia przez ludzi pochodziły od zwierząt, na których były przeprowadzane badania, chyba że maksymalne limity pozostałości zostały ustalone przez Wspólnotę zgodnie z przepisami rozporządzenia (EWG) nr 2377/90 oraz że został ustalony odpowiedni okres wycofania w celu zapewnienia, że ten maksymalny limit nie będzie przekroczony w środkach spożywczych.

#### TYTUŁ XI

### ŚRODKI KOŃCOWE

#### Artykuł 96

Dyrektywy 81/851/EWG, 81/852/EWG, 90/677/EWG oraz 92/74/EWG określone w załączniku II część A tracą moc bez uszczerbku dla zobowiązań Państw Członkowskich w odniesieniu do nieprzekraczalnego terminu na przeniesienie ustanowione w załączniku II część B.

Odniesienia do wspomnianych uchylonych dyrektyw interpretowane są jako odniesienia do niniejszej dyrektywy i powinny być odczytywane zgodnie z tabelą korelacji zamieszczoną w załączniku III.

#### Artykuł 97

Niniejsza dyrektywa wchodzi w życie dwudziestego dnia po jej opublikowaniu w *Dzienniku Urzędowym Wspólnot Europejskich*.

#### Artykuł 98

Niniejsza dyrektywa skierowana jest do Państw Członkowskich.

Sporządzono w Brukseli, dnia 6 listopada 2001 r.

W imieniu Parlamentu Europejskiego

N. FONTAINE

Przewodniczący

W imieniu Rady

D. REYNERS

Przewodniczący

## ZAŁĄCZNIK 1

**WYMAGANIA ORAZ PROTOKÓŁ ANALITYCZNY, PRZEDKLINICZNE I KLINICZNE BADANIA WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH**

## WPROWADZENIE

Szczegółowe dane i dokumenty dołączone do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, zgodnie z art. 12 i 13 ust. 1 są dostarczane zgodnie z wymaganiami ustanowionymi w niniejszym Załączniku oraz biorąc pod uwagę wytyczne zawarte w „Ogłoszeniu do składających wnioski o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu weterynaryjnymi produktami leczniczymi w Państwach Członkowskich Wspólnoty Europejskiej”, opublikowanemu przez Komisję w *Zasadach dotyczących produktów leczniczych we Wspólnocie Europejskiej, tom V: Weterynaryjne produkty lecznicze*.

Gromadząc dokumentację w celu przedłożenia wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu składający wniosek bierze pod uwagę wytyczne Wspólnoty odnoszące się do jakości, bezpieczeństwa oraz skuteczności weterynaryjnych produktów leczniczych opublikowane przez Komisję w *Zasadach dotyczących produktów leczniczych we Wspólnocie Europejskiej*.

Wszystkie informacje związane z oceną produktu leczniczego, którego dotyczą, są dołączone do wniosku, bez względu na to, czy są korzystne czy niekorzystne dla tego produktu. W szczególności należy przedstawić wszystkie stosowne szczegóły dotyczące niepełnych lub nieprzeprowadzonych badań lub prób odnoszących do tego weterynaryjnego produktu leczniczego. Co więcej, po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, należy niezwłocznie przedłożyć właściwym władzom wszelkie informacje nie zawarte w oryginalnym wniosku, związane z oceną korzyści / ryzyka.

Państwa Członkowskie zapewniają, że wszystkie doświadczenia przeprowadzane na zwierzętach są zgodne z dyrektywą Rady 86/609/EWG z dnia 24 listopada 1986 r. w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich dotyczących ochrony zwierząt wykorzystywanych do celów doświadczalnych lub innych naukowych (<sup>1</sup>).

Przepisy tytułu I niniejszego Załącznika stosuje się do weterynaryjnych produktów leczniczych, innych niż immunologiczne weterynaryjne produkty lecznicze.

Przepisy tytułu II niniejszego Załącznika stosuje się do weterynaryjnych immunologicznych produktów leczniczych.

## TYTUŁ I

***Wymagania dotyczące weterynaryjnych produktów leczniczych innych niż immunologiczne weterynaryjne produkty lecznicze***

## CZEŚĆ 1

**Streszczenie dokumentacji**

## A. DANE ADMINISTRACYJNE

Weterynaryjny produkt leczniczy, który jest przedmiotem wniosku jest zidentyfikowany poprzez nazwę oraz nazwę składnika czynnego (składników), łącznie z jego mocą i postacią farmaceutyczną, metodą oraz sposobem podawania oraz opisem ostatecznej prezentacji sprzedaży produktu.

Podane jest nazwisko i adres składającego wniosek oraz nazwisko i adres producentów oraz stron biorących udział w różnych etapach wytwarzania produktu (łącznie z producentami gotowego produktu oraz producentem / producentami składnika czynnego), a w przypadku, gdy jest to właściwe, nazwa i adres importera.

Składający wniosek określa liczbę i tytuły tomów dokumentacji przedłożonych w celu poparcia wniosku oraz wskazuje, jakie próbki, jeżeli są, zostały przedłożone.

Do danych administracyjnych załącza się dokument wskazujący na to, że wytwórca posiada pozwolenie na wytwarzanie weterynaryjnych produktów leczniczych, których to dotyczy, jak określono w art. 44, razem z wykazem państw, w których udzielono takiego pozwolenia, kopie wszystkich streszczeń charakterystyk produktów zgodnie z art. 14 zatwierdzonych przez Państwa Członkowskie oraz wykaz państw, w których wniosek został złożony.

## B. STRESZCZENIE CECH PRODUKTU

Składający wniosek proponuje streszczenie cech produktu, zgodnie z art. 14 niniejszej dyrektywy.

(<sup>1</sup>) Dz.U. L 358 z 18.12.1988, str. 1.



Składający wniosek przedkłada dodatkowo jedną lub więcej próbek lub przykładów z prezentacji sprzedaży tego weterynaryjnego produktu leczniczego, a w przypadku, gdy jest ona wymagana, ulotkę dołączaną do opakowania.

### C. SPRAWOZDANIA BIEGŁYCH

Zgodnie z art. 15 ust. 2 oraz 3 sprawozdania biegłych muszą być dostarczone dla dokumentacji analitycznej, farmakologiczno–toksykologicznej, dokumentacji pozostałości oraz dokumentacji klinicznej.

Każde sprawozdanie biegłego składa się z krytycznej oceny różnych badań oraz /lub prób, które zostały przeprowadzone zgodnie z niniejszą dyrektywą i muszą wykazywać wszystkie dane istotne dla oceny. Biegły wydaje opinię czy zapewniono wystarczające gwarancje dotyczące jakości, bezpieczeństwa oraz skuteczności produktu, którego opinia dotyczy. Rzeczowe streszczenie nie jest wystarczające.

Wszystkie ważne dane są podsumowane w dodatku do sprawozdania biegłego, w każdym przypadku, gdy będzie to możliwe w formie tabelarycznej lub graficznej. Sprawozdanie biegłego oraz streszczenia zawierają precyzyjne odniesienia krzyżowe do informacji zawartych w głównej dokumentacji.

Każde sprawozdanie biegłego jest sporządzone przez osobę z odpowiednimi kwalifikacjami i doświadczeniem. Jest podpisane i datowane przez biegłego, a do sprawozdania dołączona jest krótka informacja dotycząca wykształcenia, przeszkolenia oraz doświadczenia zawodowego biegłego. Musi być określony zawodowy stosunek biegłego do składającego wniosek.

## CZĘŚĆ 2

### **Analityczne (fizyko–chemiczne, biologiczne lub mikrobiologiczne) badania weterynaryjnych produktów leczniczych, innych niż immunologiczne weterynaryjne produkty lecznicze**

Wszystkie procedury badawcze są zgodne ze stanem postępu naukowego w danym czasie i stanowią procedury zatwierdzone; należy dostarczyć wyniki badań zatwierdzających.

Wszystkie procedury badawcze są wystarczająco ściśle określone tak, aby w przypadku wniosku właściwych władz, można było te badania powtórzyć; jakkolwiek specjalistyczna aparatura i wyposażenie, które może być zastosowane są opisane odpowiednio szczegółowo, jeśli możliwe wraz z rysunkiem. Receptury odczynników laboratoryjnych są uzupełnione, jeżeli niezbędne, przez podanie metody przygotowania. W przypadku procedur badawczych zawartych w *Farmakopei Europejskiej* lub farmakopei Państwa Członkowskiego opis można zastąpić szczegółowym odniesieniem do danej farmakopei.

### A. JAKOŚCIOWE I ILOŚCIOWE DANE SZCZEGÓŁOWE DOTYCZĄCE SKŁADNIKÓW

Szczegółowe dane i dokumenty, które muszą towarzyszyć wnioskowi o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na podstawie art. 12 ust. 3 lit. c), są przedkładane zgodnie z następującymi wymaganiami.

#### 1. Jakościowe dane szczegółowe

„Jakościowe dane szczegółowe” wszystkich składników produktu leczniczego oznaczają oznaczenie lub opis:

- substancji czynnej(-ych),
- składnika(-ów) zaróbki, niezależnie od ich istoty lub użytej ilości, włączając substancje barwiące, konserwanty, adjuwanty, stabilizatory, zagęszczacze, emulsyfikatory, substancje zapachowe i aromaty itd.
- składniki przeznaczone do spożycia lub do podania zwierzętom w inny sposób, a zawarte w zewnętrznej otoczce produktu leczniczego — kapsułki, kapsułki żelatynowe itd.

Te szczegółowe dane są poparte wszystkimi istotnymi danymi dotyczącymi pojemnika, a w przypadku, gdy wskazane, rodzaju zamknięcia, wraz ze szczegółami dotyczącymi urządzenia, za pomocą którego produkt leczniczy będzie stosowany lub podawany oraz które jest dostarczane wraz z produktem leczniczym.

#### 2. „Powszechna terminologia” stosowana przy opisywaniu składników produktów leczniczych, bez względu na zastosowania innych przepisów art. 12 ust. 3 lit. c), oznacza:

- w odniesieniu do substancji, które występują w *Farmakopei Europejskiej*, lub jeżeli to nie wystarczy, w farmakopei narodowej jednego z Państw Członkowskich, tytuł główny na początku określonej monografii, z odniesieniem do farmakopei której dotyczy,

- w odniesieniu do innych substancji niezatrzeżona nazwa międzynarodowa, zalecana przez Światową Organizację Zdrowia (WHO), której może towarzyszyć inna niezatrzeżona nazwa, lub w przypadku jej braku dokładne naukowe przeznaczenie; substancje które nie posiadają międzynarodowej niezatrzeżonej nazwy lub dokładnego naukowego przeznaczenia muszą być opisane jak i z czego zostały przygotowane, a w przypadku gdy to wskazane uzupełnione innymi istotnymi szczegółami,
- w odniesieniu do substancji barwiących, określenie za pomocą kodu „E” przypisanego im w dyrektywie Rady 78/25/EWG z dnia 12 grudnia 1977 r. w sprawie zbliżenia ustawodawstw Państw Członkowskich dotyczących barwników dopuszczonych do użycia w produktach leczniczych <sup>(1)</sup>.

### 3. Ilościowe dane szczegółowe

- 3.1. W celu podania „ilościowych danych szczegółowych” wszystkich substancji czynnych produktu leczniczego konieczne jest, w zależności od danej postaci farmaceutycznej, podanie masy lub liczby jednostek aktywności biologicznej każdej substancji czynnej bądź na jednostkę dawki lub na jednostkę masy albo objętości.

Jednostki aktywności biologicznej są stosowane w odniesieniu do substancji, które nie mogą być określone chemicznie. W przypadku gdy jednostka międzynarodowa aktywności biologicznej została określona przez Światową Organizację Zdrowia należy ją zastosować. W przypadku braku określenia tej jednostki należy określić jednostki aktywności biologicznej w taki sposób, aby dostarczyć jednoznacznych informacji na temat aktywności substancji.

W każdym przypadku, gdy będzie to możliwe, należy wskazać aktywność biologiczną na jednostkę masy lub objętości.

Informacje te są uzupełnione:

- w odniesieniu do preparatów wstrzykiwanych, o masę lub jednostki aktywności biologicznej każdej substancji czynnej w jednostkowym opakowaniu, biorąc pod uwagę, w przypadku gdzie właściwe, stosowaną objętość produktu po odtworzeniu,
  - w odniesieniu do preparatów leczniczych podawanych w kroplach o masę lub jednostki aktywności biologicznej każdej substancji czynnej w liczbie kropli, które odpowiadają 1 ml lub 1 g preparatu,
  - w odniesieniu do syropów, zawiesin, preparatów granulowanych i innych postaci farmaceutycznych, które mają być podawane w mierzonych ilościach, o masę lub jednostki aktywności biologicznej każdej substancji czynnej na odmierzaną ilość.
- 3.2. Substancje czynne obecne w postaci związków lub pochodnych są opisane ilościowo ich masą całkowitą, a jeżeli niezbędne lub istotne, masą jednostki lub jednostek aktywnych w molekułę.
- 3.3. Dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną, która jest przedmiotem wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w którymkolwiek Państwie Członkowskim po raz pierwszy, określenie ilościowe substancji czynnej, która jest solą lub wodzianem powinno być systematycznie wyrażone masą jednostki lub jednostek aktywnych w molekułę. Wszystkie późniejsze produkty lecznicze dopuszczone w Państwach Członkowskich muszą posiadać skład ilościowy stwierdzony dla tej samej substancji czynnej w taki sam sposób.

### 4. Leki rozwojowe

Należy dostarczyć wyjaśnienia w odniesieniu do wybranego składu, składników i opakowania oraz zamierzonego działania zaróbek gotowego produktu. Wyjaśnienie to musi być poparte danymi naukowymi dotyczącymi leków rozwojowych. Należy podać nadwyżkę wsadu, wraz z jej uzasadnieniem.

#### B. OPIS METODY WYTWARZANIA

Opis metody wytwarzania, dołączony do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, na podstawie art. 12 ust. 3 lit. d) jest sporządzony w taki sposób, aby podać odpowiednie streszczenie rodzaju zastosowanych działań.

W tym celu opis zawiera, co najmniej:

- uwagi dotyczące różnych etapów wytwarzania, tak aby można było ocenić, czy proces zastosowany przy produkcji postaci farmaceutycznej mógł doprowadzić do niepożądanych zmian w składnikach,
- w przypadku wytwarzania ciągłego, pełne szczegóły dotyczące środków zapobiegawczych podjętych w celu zapewnienia homogeniczności gotowego produktu,
- aktualną formułę wytwarzania, ze szczegółowym podaniem ilości użytych substancji, ilość zaróbek, jednakże, podawana w odpowiednich warunkach tak dalece jak to dotyczy postaci farmaceutycznej; należy wspomnieć o każdej substancji, która może zniknąć w trakcie wytwarzania; należy podać każdą nadwyżkę wsadu, wraz z jej uzasadnieniem,

<sup>(1)</sup> Dz.U L 11 z 14.1.1978, str. 18. Dyrektywa ostatnio zmieniona Aktem Przystąpienia z 1985 r.

- wykaz etapów wytwarzania, na których pobierane są próbki w celu przeprowadzenia badań kontrolnych w toku, w przypadku gdy inne dane w dokumentach uzasadniających wnioski wskazują, że takie badania są niezbędne w celu kontroli jakości gotowego produktu,
- badania eksperymentalne stwierdzające ważność procesu produkcyjnego, w przypadku gdy stosuje się niestandardową metodę wytwarzania, lub w przypadku gdy jest to niezbędne w odniesieniu do produktu,
- dla produktów sterylnych szczegóły procesu sterylizacji i/lub zastosowanego postępowania aseptycznego.

#### C. KONTROLA MATERIAŁÓW WYJŚCIOWYCH

1. Do celów niniejszego ustępu określenie „materiał wyjściowy” oznacza wszystkie składniki produktu leczniczego oraz, jeżeli niezbędne, jego opakowanie określone w sekcji A pkt 1 powyżej.

W przypadku:

- substancji czynnej nie opisanej w *Farmakopei Europejskiej* lub w farmakopei Państwa Członkowskiego,
- substancji czynnej opisanej w *Farmakopei Europejskiej* lub w farmakopei Państwa Członkowskiego, jeżeli jest przygotowana za pomocą metody, która może pozostawić zanieczyszczenia, o których nie wspomniano w monografii farmakopei, oraz która z tego powodu nie jest odpowiednia do tego, aby można było odpowiednio kontrolować jej jakość,

która jest wytwarzana przez osobę inną niż składający wniosek, ten ostatni może spowodować, aby szczegółowy opis metody wytwarzania, kontroli jakości podczas wytwarzania oraz zatwierdzania procesu został dostarczony przez producenta substancji czynnej bezpośrednio do właściwych władz. W takim przypadku producent ten musi jednakże dostarczyć składającemu wniosek wszelkich danych, które mogą być dla niego niezbędne do wzięcia odpowiedzialności za produkt leczniczy. Producent potwierdza na piśmie składającemu wniosek, że zapewni spójność każdej partii i nie zmodyfikuje procesu produkcyjnego lub specyfikacji bez poinformowania o tym składającego wniosek. Dokumenty oraz dane szczegółowe towarzyszące wnioskowi o taką zmianę są dostarczane do właściwych władz.

Szczegółowe dane oraz dokumenty towarzyszące wnioskowi o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na podstawie art. 12 ust. 3 lit. i) oraz j) oraz art. 13 ust. 1 zawierają wyniki badań, łącznie z analizami partii, w szczególności dla substancji czynnych, odnoszące się do kontroli jakości wszystkich zastosowanych składników. Przedkładane są zgodnie z następującymi przepisami.

##### 1.1. Materiał wyjściowy wymieniony w farmakopeach

Monografie *Farmakopei Europejskiej* mają zastosowanie do wszystkich substancji w niej występujących.

W odniesieniu do innych substancji, każde Państwo Członkowskie może wymagać przestrzegania jego własnych narodowych farmakopei w odniesieniu do produktów wytwarzanych na jego terytorium.

Składniki spełniające wymagania *Farmakopei Europejskiej* lub farmakopei jednego z Państw Członkowskich uważa się za wystarczająco zgodne z art. 12 ust. 3 lit. i). W takim przypadku opis metody analitycznej może być zastąpiony szczegółowym odniesieniem do danej farmakopei.

Jednakże, jeżeli materiał wyjściowy podany w *Farmakopei Europejskiej* lub farmakopei jednego z Państw Członkowskich został przygotowany za pomocą metody, która może pozostawić zanieczyszczenia, niekontrolowane przez monografię farmakopei, to należy zgłaszać te zanieczyszczenia oraz ich maksymalne limity tolerancji, jak również należy opisać odpowiednią procedurę badawczą.

Substancje barwiące spełniają, we wszystkich przypadkach, wymagania dyrektywy Rady 78/25/EWG.

Rutynowe badania przeprowadzane na każdej partii materiału wyjściowego są podane we wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Jeżeli zastosowano badania inne niż te podane w farmakopei, należy przedstawić dowód na to, że materiał wyjściowy spełnia wymogi jakościowe danej farmakopei.

W przypadkach, gdy specyfikacja zawarta w monografii *Farmakopei Europejskiej* lub farmakopei narodowej Państwa Członkowskiego jest niewystarczająca do zapewnienia jakości substancji, właściwe władze mogą wymagać od posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, bardziej stosownych specyfikacji.

Właściwe władze informują władze odpowiedzialne za wspomnianą farmakopeę. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dostarcza władzom tej farmakopei szczegóły stwierdzonej niewystarczalności oraz zastosowane dodatkowe specyfikacje.

W przypadkach, gdy materiał wyjściowy nie jest opisany ani w *Farmakopei Europejskiej*, ani w żadnej innej w Państwach Członkowskich, można zaakceptować zgodność z monografią farmakopei państwa trzeciego; w takich przypadkach składający wniosek przedkłada kopię monografii, do której dołącza, w przypadku gdy to niezbędne, zatwierdzenie procedur badawczych zawartych w monografii oraz, w przypadku gdy wskazane, tłumaczenie.

#### 1.2. *Materiały wyjściowe niewymienione w farmakopei*

Składniki, które nie są ujęte w żadnej farmakopei, są opisane w postaci monografii przy zastosowaniu następujących pozycji:

- a) nazwa substancji spełniającej wymagania sekcji A pkt 2 jest uzupełniona wszystkimi nazwami handlowymi lub synonimami naukowymi;
- b) definicji substancji, podanej w formie podobnej do tej stosowanej w *Farmakopei Europejskiej* towarzyszy konieczny dowód wyjaśniający, dotyczący w szczególności struktury molekularnej, gdzie ma to zastosowanie; towarzyszy jej także właściwy opis metody syntezy. W przypadkach gdy substancje można opisać jedynie za pomocą metody wytwarzania, opis musi być na tyle szczegółowy, aby scharakteryzować substancję, która jest stała zarówno w swoim składzie, jak i działaniu;
- c) metody identyfikacji mogą być opisane w postaci kompletnych technik, które stosuje się w produkcji substancji, oraz w postaci badań, które powinny być wykonane rutynowo;
- d) badania czystości są opisane w odniesieniu do całkowitej ilości przewidywanych zanieczyszczeń, w szczególności tych, które mogą mieć szkodliwy wpływ oraz, gdy niezbędne, tych, które, mając na uwadze skład substancji, których wniosek dotyczy, mogłyby mieć niekorzystny wpływ na stabilność produktu leczniczego lub zniekształcić wyniki badań analitycznych;
- e) w odniesieniu do substancji złożonych pochodzenia roślinnego lub zwierzęcego należy rozróżniać między przypadkiem, w którym wiele efektów farmakologicznych ma wpływ na chemiczną, fizyczną lub biologiczną kontrolę niezbędnych głównych składników, a przypadkiem substancji zawierających jedną lub więcej grup zasad o podobnej aktywności, w stosunku do których można zastosować ogólną metodę badań;
- f) w przypadku zastosowania materiału pochodzenia zwierzęcego, należy opisać środki zapewniające, że preparat jest wolny od potencjalnych czynników patogenicznych;
- g) należy podać wszystkie specjalne środki ostrożności jakie mogą być niezbędne podczas przechowywania materiału wyjściowego oraz, gdy niezbędne, maksymalny okres przechowywania zanim niezbędne będzie przeprowadzenie ponownych badań.

#### 1.3. *Cechy fizyko-chemiczne mogące wpływać na dostępność biologiczną*

Bez względu na to, czy są one wyszczególnione w farmakopei czy nie, należy przedstawić następujące informacje dotyczące substancji czynnych, jako część ogólnego opisu tych substancji czynnych, jeżeli dostępność biologiczna produktu leczniczego jest od nich zależna:

- postać krystaliczna i współczynniki rozpuszczalności,
- wielkość cząsteczki, gdzie wskazane, po sproszkowaniu,
- stan solwatacji,
- współczynnik cząstek olej / woda <sup>(1)</sup>.

Trzy pierwsze tiret nie mają zastosowania w przypadku substancji stosowanych jedynie w roztworze.

2. W przypadku gdy do wytworzenia weterynaryjnego produktu leczniczego stosuje się materiały źródłowe, takie jak mikroorganizmy, tkanki pochodzenia roślinnego lub zwierzęcego, komórki lub płyny (włącznie z krwią) pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego albo biotechnologiczne konstrukcje komórkowe, należy opisać i udokumentować pochodzenie i historię materiału wyjściowego.

Opis materiału wyjściowego zawiera strategię wytwarzania, procedury oczyszczania / unieczynniania wraz z ich zatwierdzeniem oraz wszelkie kontrole przeprowadzane podczas trwania procesu, stworzone w celu zapewnienia jakości, bezpieczeństwa i spójności każdej partii gotowego produktu.

- 2.1. W przypadku korzystania z banku komórek należy podać charakterystykę komórki, aby wykazać, że pozostały niezmiennym na poziomie pasażowania stosowanym w produkcji i później.

<sup>(1)</sup> Właściwe władze mogą również wymagać podania wartości pK/pH, jeżeli uznają, że te informacje są istotne.



- 2.2. Materiały siewne, banki komórek, zbiorniki surowicy i inne materiały pochodzenia biologicznego oraz, w każdym przypadku, gdy będzie to możliwe, materiały źródłowe, z którego zostały pozyskane, muszą zostać przebadane na obecność czynników zewnątrzpochodnych.

Jeżeli obecność potencjalnie patogenicznych czynników zewnątrzpochodnych jest nieunikniona, materiał może być użyty jedynie wtedy, gdy dalsze przetwarzanie zapewni ich usunięcie i/lub unieczynnienie i musi to zostać zatwierdzone.

D. SZCZEGÓLNE ŚRODKI DOTYCZĄCE ZAPOBIEGANIA PRZENOSZENIU ZWIERZĘCEJ ENCEFALOPATII GĄBCZASTEJ

Składający wniosek musi udowodnić, że weterynaryjny produkt leczniczy jest wyprodukowany zgodnie z wytycznymi opublikowanymi przez Komisję Europejską w tomie 7 jej publikacji „Zasady dotyczące produktów leczniczych we Wspólnocie Europejskiej” i ich uaktualnieniami, dotyczącymi zmniejszenia ryzyka przenoszenia czynników zwierzęcej encefalopatii gąbczastej poprzez weterynaryjne produkty lecznicze.

E. BADANIA KONTROLNE PRZEPROWADZANE NA ETAPACH POŚREDNICH PROCESU WYTWÓRCZEGO

Szczegółowe dane i dokumenty towarzyszące wnioskowi o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zawierają na podstawie art. 12 ust. 3 lit. i) oraz j), jak również art. 13 ust. 1, szczegółowe dane odnoszące się do badań kontrolnych produktu, które mogą być wykonywane na etapach pośrednich procesu produkcyjnego, mające na celu zapewnienie spójności właściwości technicznych oraz procesu produkcyjnego.

Badania te są istotne dla sprawdzania zgodności produktu leczniczego z formułą, gdy w drodze wyjątku, składający wniosek proponuje dla zbadania gotowego produktu metodę analityczną, która nie obejmuje prób dla wszystkich substancji czynnych (lub wszystkich składników zaróbek, które podlegają tym samym wymaganiom jak substancje czynne).

To samo odnosi się do przypadku, gdy kontrola jakości gotowego produktu zależy od badań kontrolnych podczas procesu, zwłaszcza, jeżeli substancja jest istotnie określona przez jej metodę wytwarzania.

F. BADANIA PRODUKTU GOTOWEGO

1. Do kontroli produktu gotowego partia produktu gotowego zawiera wszystkie jednostki postaci farmakologicznej, które są wykonane z tej samej początkowej ilości materiału i które przeszły te same serie operacji wytwarzania i/lub sterylizacji lub, w przypadku produkcji ciągłej, wszystkie jednostki wyprodukowane w danej jednostce czasu.

Wniosek o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wymienia te badania, które zostają wykonywane rutynowo dla każdej partii produktu gotowego. Podaje się częstotliwość wykonywania badań, które nie są przeprowadzane rutynowo. Należy wskazać limity dopuszczenia.

Szczegółowe dane i dokumenty towarzyszące wnioskowi o zgodę na wprowadzenie do obrotu zawierają, zgodnie z art. 12 ust. 3 lit. i) oraz j), jak również z art. 13 ust. 1, szczegółowe dane odnoszące się do badań kontrolnych produktu gotowego w momencie zwolnienia. Są przedkładane zgodnie z następującymi wymogami.

Przepisy ogólnych monografii *Farmakopei Europejskiej*, lub w przypadku ich braku, farmakopei Państwa Członkowskiego, stosuje się do wszystkich produktów w niej określonych.

Jeżeli stosuje się procedury oraz limity inne niż podane w ogólnych monografiach *Farmakopei Europejskiej*, lub w przypadku ich braku, narodowej farmakopei Państwa Członkowskiego, należy dostarczyć dowodu na to, że produkt gotowy, w przypadku przeprowadzenia badań zgodnie tymi monografiemi, sprostałby wymaganiom jakości farmakopei dla tej postaci farmaceutycznej, której to dotyczy.

1.1. *Cechy ogólne produktu gotowego*

Niektóre badania cech ogólnych produktu zawsze dołączane są do badań produktu gotowego. Badania te odnoszą się, gdy mają zastosowanie, do kontroli średniej masy i maksymalnych odchyleń, do badań mechanicznych, fizycznych lub mikrobiologicznych, charakterystyk organoleptycznych, charakterystyk fizycznych takich jak gęstość, pH, współczynnik załamania światła itd. Składający wniosek, w każdym szczególnym przypadku, wyszczególnia dla każdej z tych charakterystyk normy i limity tolerancji.

Warunki tych badań, gdzie stosowne, zastosowane urządzenia/aparaty oraz normy opisane są szczegółowo w każdym przypadku, gdy nie są podane w *Farmakopei Europejskiej* lub farmakopei Państw Członkowskich; to samo dotyczy przypadków, w których metody zalecone przez te farmakopee nie mogą być zastosowane.

Ponadto, farmaceutyczne postacie stałe, które mają być podawane doustnie podlegają badaniom *in vitro* dotyczącym tempa uwalniania i rozpuszczania substancji czynnej (substancji czynnych); badania te są wykonywane także w przypadku innego sposobu podawania, jeżeli właściwe władze Państwa Członkowskiego uznają to za niezbędne.

#### 1.2. Identyfikacja i analiza substancji czynnej (substancji czynnych)

Identyfikacja oraz analiza substancji czynnej (substancji czynnych) są przeprowadzane albo na reprezentatywnej próbie pochodzącej z partii towaru lub za pomocą kilku jednostek dawkowania analizowanych indywidualnie.

Jeżeli nie istnieje właściwe uzasadnienie, to maksymalne dopuszczalne odchylenie w zawartości substancji czynnej w produkcie gotowym nie może przekraczać w momencie wytwarzania  $\pm 5\%$ .

Na podstawie badań stabilności, producent musi zaproponować i uzasadnić maksymalne dopuszczalne limity tolerancji dotyczące zawartości substancji czynnej w produkcie gotowym aż do końca proponowanej daty ważności.

W niektórych wyjątkowych przypadkach, w szczególności złożonych mieszanek, w których badanie substancji czynnych, których jest bardzo dużo albo, które występują w bardzo niewielkich ilościach, powodowałoby konieczność zastosowania skomplikowanych, trudnych do przeprowadzenia badań w odniesieniu do każdej partii, analiza jednej lub więcej substancji czynnych w produkcie gotowym może zostać pominięta, jednakże pod warunkiem, że takie analizy są przeprowadzane, na etapach pośrednich procesu produkcyjnego. To rozluźnienie nie może zostać rozszerzone na charakterystykę substancji, których to dotyczy. Ta uproszczona technika zostaje uzupełniona metodą oceny ilościowej, pozwalającą właściwym władzom na stwierdzenie zgodności produktu leczniczego ze specyfikacją potwierdzoną po wprowadzeniu preparatu do obrotu.

W przypadku, gdy fizykochemiczne metody nie mogą dostarczyć wystarczających informacji na temat jakości produktu, obowiązkowe jest przeprowadzenie analizy biologicznej *in vivo* lub *in vitro*. Taka analiza musi, w każdym przypadku, gdy będzie to możliwe, zawierać materiały referencyjne oraz analizę statystyczną pozwalającą na obliczenie przedziałów ufności. W przypadku gdy przeprowadzenie takich badań produktu gotowego nie jest możliwe, można je przeprowadzić na etapach pośrednich procesu produkcyjnego, jednak należy tego dokonać jak najpóźniej w trakcie procesu.

W przypadku, gdy szczegółowe dane podane w sekcji B wskazują na znaczną nadwyżkę wsadu substancji czynnej użytej do wytworzenia produktu leczniczego, opis badań kontrolnych produktu gotowego zawiera, gdzie stosowne, badania chemiczne, a gdy niezbędne, toksyko-farmakologiczne zmiany, jakie zaszły w tej substancji, oraz cechy charakterystyczne i/lub analizę produktów degradacji.

#### 1.3. Identyfikacja i analiza składników zaróbek

W stopniu, w jakim to konieczne, składniki zaróbek podlegają, co najmniej, badaniom identyfikacyjnym.

Proponowana procedura badawcza służąca do identyfikacji substancji barwiących muszą umożliwiać przeprowadzenie weryfikacji, że takie środki są umieszczone w wykazie dołączonym do dyrektywy 78/25/EWG.

Obowiązkowe jest badanie dotyczące dolnego oraz górnego limitu w stosunku do czynników konserwujących i badanie górnego limitu dla każdego innego składnika zaróbki, jeżeli może on mieć niekorzystny wpływ na funkcje fizjologiczne; obowiązkowe jest badanie dolnego oraz górnego limitu w odniesieniu do zaróbki, jeżeli może on mieć wpływ na dostępność biologiczną substancji czynnej, chyba, że dostępność biologiczna jest zagwarantowana przez inne właściwe badania.

#### 1.4. Badania bezpieczeństwa

Poza badaniami toksyko — farmakologicznymi przedłożonymi wraz z wnioskiem o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, szczegółowe dane dotyczące badań bezpieczeństwa, takich jak sterylność, endotoksyny bakteryjne, gorączkotwórczość oraz miejscowa tolerancja u zwierząt zawarte są w szczegółowych danych analitycznych za każdym razem, gdy takie badanie musi zostać wykonane rutynowo w celu potwierdzenia jakości produktu.

### G. BADANIE STABILNOŚCI

Szczegółowe dane i dokumenty towarzyszące wnioskowi o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na podstawie art. 12 ust. 3 lit. f) oraz i) są przedłożone zgodnie z następującymi wymogami.

Podaje się opis badań, dzięki którym ustalono proponowane przez składającego wniosek, okres ważności, zalecane warunki przechowywania oraz specyfikacje przy końcu okresu ważności.

W przypadku mieszanek wstępnych dla pasz z zawartością substancji leczniczych, należy koniecznie podać informacje dotyczące okresu ważności paszy z zawartością substancji leczniczych, wytworzonych z tych mieszanek wstępnych zgodnie z zalecanymi wskazówkami dotyczącymi stosowania.

W przypadku gdy produkt gotowy wymaga odtworzenia przed podaniem, wymagane jest podanie okresu ważności odtworzonego produktu, poparte istotnymi danymi dotyczącymi stabilności.

W przypadku fiolek zawierających większą ilość dawek, muszą być podane dane dotyczące stabilności, w celu uzasadnienia okresu ważności po pierwszym przekłuciu fiolki.

W przypadku, gdy produkt gotowy może być podatny na wystąpienie produktów degradacji, składający wniosek musi je określić i wskazać metody charakterystyki oraz procedury badawcze.

Wnioski zawierają wyniki analiz uzasadniające proponowany okres ważności w przypadku stosowania zalecanych warunków przechowywania oraz specyfikację produktu gotowego pod koniec okresu ważności produktu gotowego w przypadku stosowania zalecanych warunków przechowywania.

Należy wskazać maksymalny dopuszczalny poziom produktów degradacji występujący pod koniec okresu ważności.

W każdym przypadku, gdy istnieje ryzyko wystąpienia interakcji między produktem a pojemnikiem należy przedłożyć badanie tej interakcji, zwłaszcza, gdy dotyczy to preparatów dających się wstrzykiwać lub aerozoli do użytku wewnętrznego.

### CZĘŚĆ 3

#### **Badania dotyczące bezpieczeństwa oraz pozostałości**

Szczegółowe dane i dokumenty towarzyszące wnioskowi o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na podstawie art. 12 ust. 3 lit. j) oraz art. 13 ust. 1 są przedłożone zgodnie z wymogami podanymi poniżej.

Państwa Członkowskie zapewniają, aby badania były przeprowadzane zgodnie z przepisami odnoszącymi się do dobrej praktyki laboratoryjnej przewidzianej w dyrektywie Rady 87/18/EWG z dnia 18 grudnia 1986 r. w sprawie harmonizacji przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych dotyczących stosowania zasad dobrej praktyki laboratoryjnej oraz kontroli jej stosowania podczas badań substancji chemicznych <sup>(1)</sup> oraz w dyrektywie Rady 88/320/EWG z dnia 9 czerwca 1988 r. w sprawie kontroli i weryfikacji Dobrej Praktyki Laboratoryjnej (DPL) <sup>(2)</sup>.

#### A. BADANIE BEZPIECZEŃSTWA

##### Rozdział I

##### *Przeprowadzanie badań*

#### 1. **Wprowadzenie**

Dokumentacja dotycząca bezpieczeństwa wskazuje na:

1. potencjalną toksyczność produktu leczniczego oraz każdy skutek niebezpieczny lub niepożądany, który może wystąpić w przypadku stosowania u zwierząt przy zastosowaniu proponowanych warunków; musi to być oceniane w odniesieniu do powagi warunków patologicznych których dotyczy;
2. potencjalnie szkodliwe skutki, wywołane u ludzi, przez pozostałości weterynaryjnych produktów leczniczych lub substancji w środkach spożywczych pozyskiwanych od leczonych zwierząt, oraz jakie trudności te pozostałości mogą spowodować w przetwórstwie przemysłowym środków spożywczych;
3. potencjalne zagrożenia, które mogą być spowodowane wystawieniem ludzi na działanie produktu leczniczego, na przykład podczas podawania go zwierzęciu;
4. potencjalne zagrożenia dla środowiska naturalnego wynikające z zastosowania produktu leczniczego.

Wszystkie wyniki powinny być godne zaufania i ogólnie ważne. W każdym przypadku, gdy jest to wskazane, należy przy opracowywaniu metod eksperymentalnych oraz przy ocenie wyników stosować procedury matematyczne i statystyczne. Dodatkowo, klinicyści otrzymują informacje dotyczące potencjału terapeutycznego produktu oraz zagrożeń wiążących się z jego zastosowaniem.

W niektórych przypadkach może być konieczne przebadanie metabolitów związku wyjściowego, w przypadkach gdy reprezentują one pozostałości, których to dotyczy.

Zaróbka zastosowana w farmaceutyce po raz pierwszy traktowana jest jak substancja czynna.

<sup>(1)</sup> Dz.U. L 15 z 17.1.1987, str. 29. Dyrektywa ostatnio zmieniona dyrektywą Komisji 1999/11/WE (Dz.U. L 77 z 23.3.1999, str. 8).

<sup>(2)</sup> Dz.U. L 145 z 11.6.1988, str. 35. Dyrektywa ostatnio zmieniona dyrektywą Komisji 1999/12/WE (Dz.U. L 77 z 23.3.1999, str. 22).

## 2. **Farmakologia**

Badania farmakologiczne mają fundamentalne znaczenie przy wyjaśnianiu mechanizmów, za pomocą których produkt leczniczy wytwarza swój skutek terapeutyczny i z tego względu badania farmakologiczne przeprowadzane na eksperymentalnych oraz docelowych gatunkach zwierząt powinny być zawarte w części 4.

Jednakże badania farmakologiczne mogą być także pomocne w zrozumieniu zjawisk toksykologicznych. Ponadto, w przypadku, gdy produkt leczniczy wywołuje skutek farmakologiczny przy braku reakcji toksycznej lub przy dawkach mniejszych niż wymagane do wywołania toksyczności, to te efekty farmakologiczne są brane pod uwagę podczas oceny bezpieczeństwa produktu leczniczego.

Z tego powodu dokumentacja dotycząca bezpieczeństwa jest zawsze poprzedzona szczegółami badań farmakologicznych podjętych na zwierzętach laboratoryjnych oraz wszystkich istotnych informacjach zaobserwowanych podczas badań klinicznych na zwierzęciu docelowym.

## 3. **Toksykologia**

### 3.1. *Toksyczność dawki pojedynczej*

Badania toksyczności dawki pojedynczej mogą być zastosowane do przewidywania:

- możliwych skutków ostrego przedawkowania u gatunków docelowych,
- skutków, które mogą wystąpić w przypadku przypadkowego podania ludziom,
- dawek, które mogą być przydatnie zastosowane w badaniach nad powtarzanymi dawkami.

Badania toksyczności pojedynczej dawki powinny ujawnić ostre skutki toksyczne substancji oraz czas przebiegu ich wystąpienia i remisji.

Badania te powinny zostać przeprowadzone, na co najmniej dwóch gatunkach ssaków. Jeden z gatunków może zostać zastąpiony, jeżeli jest to stosowne, przez zwierzę z gatunku, dla którego produkt leczniczy jest przeznaczony. Z zasady należy przebadać dwie drogi podawania leku. Jedna z nich może być taka sama jak ta, lub podobna do tej, proponowanej dla gatunku celowego. Jeżeli przewiduje się istotne wystawienie użytkownika na działanie produktu leczniczego, na przykład na wdychanie lub kontakt skórny, to należy przebadać te drogi.

W celu zmniejszenia liczby zwierząt i ich cierpień, opracowywane są ciągle nowe Protokoły dla badań toksyczności pojedynczej dawki. Badania przeprowadzone zgodnie z tymi nowymi procedurami, jeżeli zostaną prawidłowo ocenione, będą zatwierdzone tak jak badania przeprowadzone zgodnie z ustanowionymi oraz uznanymi wytycznymi międzynarodowymi.

### 3.2. *Toksyczność dawek powtarzanych*

Badania toksyczności dawek powtarzanych są przewidziane w celu wykrycia wszelkich fizjologicznych i/lub patologicznych zmian wywołanych powtarzanym podawaniem substancji czynnej lub kombinacji substancji czynnych, które są poddane badaniu, oraz w celu ustalenia, jaka jest zależność tych zmian od dawkowania.

W przypadku substancji lub produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania jedynie u zwierząt nie produkujących żywności, wystarczające byłoby z zasady badanie toksyczności dawki powtarzanej tylko na jednym gatunku zwierzęcia doświadczalnego. Badanie to może zostać zastąpione badaniem na zwierzęciu docelowym. Częstotliwość oraz droga podawania, a także czas trwania badania powinny być wybrane z uwzględnieniem proponowanych warunków zastosowania klinicznego. Badający podaje swoje powody dotyczące zakresu i czasu trwania prób oraz wybranego dawkowania.

W przypadku substancji lub produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania u zwierząt produkujących żywność, badanie musi zostać przeprowadzone, co najmniej na dwóch gatunkach, z których jeden nie powinien być gryzoniem. Badający musi podać przyczyny wyboru gatunków, biorąc pod uwagę dostępną wiedzę na temat metabolizmu tego produktu u zwierząt oraz ludzi. Substancja badana musi być podawana doustnie. Okres trwania badania wynosi, co najmniej 90 dni. Badający jasno określa i podaje przyczyny wyboru metody i częstotliwości podawania oraz długości trwania prób.

Dawka maksymalna powinna być z zasady wybrana w taki sposób, aby spowodować wystąpienie objawów szkodliwych. Najniższa dawka nie powinna dawać żadnych dowodów toksyczności.



Ocena skutków toksycznych oparta jest na obserwacji zachowań, wzrostu, badaniach hematologicznych i fizjologicznych, w szczególności tych odnoszących się do organów wydalania, a także na sprawozdaniach z autopsji i towarzyszących im danych histologicznych. Wybór i zakres każdej grupy badań zależy od gatunku wykorzystanego zwierzęcia oraz od stanu wiedzy w danej chwili.

W przypadku nowych kombinacji znanych substancji, które były przebadane zgodnie z przepisami niniejszej dyrektywy, badania dawek powtarzanych mogą, za wyjątkiem przypadków gdzie badania toksyczności wykazały zwiększenie lub nowe skutki toksyczności, zostać odpowiednio zmienione przez badającego, który musi podać swoje powody dla takich zmian.

### 3.3. *Tolerancja gatunków docelowych*

Należy podać szczegóły wszelkich objawów nietolerancji, jakie zostały zaobserwowane podczas badań przeprowadzonych na gatunkach docelowych zgodnie z wymaganiami sekcji B część 4 rozdział 1. Należy określić te badania, dawkę, przy której wystąpiła nietolerancja oraz gatunki i rasy, których to dotyczy. Należy także przedstawić szczegóły wszystkich nieprzewidzianych zmian fizjologicznych.

### 3.4. *Toksyczność dotycząca rozrodu włącznie z teratogennością*

#### 3.4.1. *Badania dotyczące oddziaływania na reprodukcję*

Celem tego badania jest identyfikacja możliwego osłabienia męskich lub żeńskich funkcji reprodukcyjnych lub szkodliwych skutków na potomstwo, wynikających z podawania produktu leczniczego lub substancji będącej przedmiotem badania.

W przypadku substancji lub produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania u zwierząt produkujących żywność, badania nad skutkami dotyczącymi reprodukcji muszą zostać przeprowadzone w formie badania dwóch pokoleń, na co najmniej jednym gatunku, z zasady gryzoni. Substancja lub produkt leczniczy poddawany badaniu podawany jest zarówno osobnikom męskim jak i żeńskim we właściwym czasie przed parzeniem się. Podawanie należy kontynuować do momentu odstawienia od piersi pokolenia F2. Należy zastosować, co najmniej trzy poziomy dawkowania. Dawka maksymalna powinna być wybrana w taki sposób, aby spowodować wystąpienie objawów szkodliwych. Najniższa dawka nie powinna dawać żadnych dowodów toksyczności.

Ocena wpływu na reprodukcję powinna być oparta na płodności, ciąży i zachowaniach macierzyńskich; ssaniu, wzroście i rozwoju potomka F1 od poczęcia do dojrzałości; rozwoju potomka F2 do momentu zaprzestania ssania.

#### 3.4.2. *Badania skutków oddziaływania toksycznego na zarodek/płód, włącznie z teratogennością*

W przypadku substancji lub produktów leczniczych przeznaczonych dla zwierząt produkujących żywność należy przeprowadzić badania skutków oddziaływania toksycznego na zarodek/płód, włącznie z teratogennością. Badania te są przeprowadzane na co najmniej dwóch gatunkach ssaków, z zasady na gryzoni i króliki. Szczegółowe dane badania (liczba zwierząt, dawki, czas, w którym były podawane, oraz kryteria oceny wyników) uzależnione są od stanu wiedzy naukowej w czasie, gdy wniosek jest przedkładany oraz od poziomu istotności statystycznej, jaki wyniki te powinny osiągnąć. Badanie na gryzoniach może być powiązane z badaniami wpływu na funkcję reprodukcyjną.

W przypadku substancji lub produktów leczniczych, które nie są przewidziane do stosowania u zwierząt produkujących żywność, wymagane jest przeprowadzenie badań nad skutkami oddziaływania toksycznego na zarodek/płód, włącznie z teratogennością na co najmniej jednym gatunku, które może być gatunkiem docelowym, jeżeli produkt jest przewidziany do stosowania u zwierząt, które mogą być używane do hodowli.

### 3.5. *Mutagenność*

Badania na mutagenność są przewidziane dla oceny potencjalnej możliwości substancji wywołania zmian przenoszonych w materiale genetycznym komórek.

Każda nowa substancja przeznaczona do zastosowania w weterynaryjnych produktach leczniczych musi być oceniana pod względem własności mutagennych.

Liczba oraz rodzaje badań jak również kryteria oceny wyników są uzależnione od stanu wiedzy naukowej w momencie przedkładania wniosku.

### 3.6. *Rakotwórczość*

Zasadniczo wymagane będą długoterminowe badania na zwierzętach dotyczące rakotwórczości i dotyczące substancji, na kontakt z którymi będą narażeni ludzie

- te, które mają bliskie powinowactwo chemiczne ze znanymi substancjami kancerogennymi,
- te, które podczas badania mutagenności wykazywały możliwość skutków kancerogennych,
- te, które spowodowały wystąpienie podejrzanych objawów podczas badań nad toksycznością.

Przy projektowaniu badań nad rakotwórczością oraz podczas oceny ich wyników należy brać pod uwagę stan wiedzy naukowej w momencie składania wniosku.

### 3.7. Wyjątki

W przypadku, gdy produkt leczniczy jest przewidziany do stosowania miejscowego, należy przebadać wchłanianie ogólnoustrojowe u docelowych gatunków zwierząt. Jeżeli zostanie udowodnione, że ogólnoustrojowe wchłanianie jest nieznaczne, można ominąć badania na toksyczność dawek powtarzanych, badania toksyczności dotyczącej rozrodu oraz badania rakotwórczości, chyba że:

- zgodnie z ustanowionymi warunkami dotyczącymi stosowania można się spodziewać, że produkt leczniczy zostanie przyjęty przez zwierzę doustnie, lub
- składniki lecznicze mogą się przedostać do środków spożywczych uzyskanych od leczonego zwierzęcia (preparaty wewnątrzsutowe).

## 4. Inne wymagania

### 4.1. Immunotoksyczność

W przypadkach, gdy skutki zaobserwowane podczas badań nad powtarzanymi dawkami u zwierząt obejmują specyficzne zmiany w wadze i/lub obrazie histologicznym organów limfatycznych oraz zmiany w zespołach komórek w tkankach limfatycznych, szpiku kostnym lub obwodowych leukocytach, badający rozważa potrzebę dodatkowych badań nad skutkami wywoływanymi przez ten produkt w układzie odpornościowym.

Przy projektowaniu takich badań oraz podczas oceny ich wyników należy brać pod uwagę stan wiedzy naukowej w momencie składania wniosku.

### 4.2. Mikrobiologiczne właściwości pozostałości

#### 4.2.1. Potencjalne skutki dotyczące flory w przewodzie pokarmowym człowieka

Ryzyko mikrobiologiczne stwarzane przez pozostałości związków antymikrobowych dla flory przewodu pokarmowego człowieka musi być przebadane zgodnie ze stanem wiedzy naukowej w momencie przedkładania wniosku.

#### 4.2.2. Potencjalne skutki dotyczące mikroorganizmów zastosowanych podczas przemysłowego przetwarzania żywności.

W niektórych przypadkach niezbędne może się okazać przeprowadzenie badań w celu ustalenia czy pozostałości powodują trudności oddziaływujące na procesy technologiczne stosowane w przemysłowym przetwarzaniu środków spożywczych.

### 4.3. Obserwacje u ludzi

Należy dostarczyć informacje wskazujące na to, czy składniki weterynaryjnego produktu leczniczego są stosowane jako produkty lecznicze w leczeniu ludzi; jeżeli tak, należy sporządzić sprawozdanie dotyczące wszystkich zaobserwowanych skutków (łącznie z objawami niepożądanymi) u ludzi oraz ich przyczyny, biorąc pod uwagę, że mogą one być ważne w ocenie weterynaryjnego produktu leczniczego, w przypadku, gdy jest to właściwe, w świetle wyników badań podanych w bibliografiach; w przypadku, gdy składniki weterynaryjnych produktów leczniczych nie są same w sobie stosowane, lub już nie są stosowane, jako produkty lecznicze w leczeniu ludzi, należy podać ku temu powody.

## 5. Ekotoksyczność

### 5.1. Celem badania ekotoksyczności weterynaryjnego produktu leczniczego jest dokonanie oceny potencjalnie szkodliwych skutków dla środowiska naturalnego, które mogą zostać wywołane przez zastosowanie tego produktu, oraz rozpoznanie wszelkich środków zapobiegawczych, które mogą być niezbędne w celu zmniejszenia takiego ryzyka.

### 5.2. Ocena ekotoksyczności jest obowiązkowa dla każdego wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu weterynaryjnym produktem leczniczym, innego niż wnioski przedłożone zgodnie z art. 12 ust. 3, lit. j) oraz art. 13 ust. 1.

5.3. Ocena przeprowadzana jest zasadniczo w dwóch fazach.

W pierwszej fazie, badający ocenia potencjalny zakres wystawienia środowiska naturalnego na produkt, jego substancje czynne lub istotne metabolity, biorąc pod uwagę:

- gatunki docelowe oraz proponowany wzór stosowania (na przykład leczenie masowe lub leczenie pojedynczych zwierząt),
- metodę podawania, w szczególności możliwy zakres, w którym produkt wejdzie bezpośrednio do systemu środowiskowego,
- możliwą ekskrecję produktu, jego substancji czynnych lub istotnych metabolitów do środowiska przez leczone zwierzęta; jego trwałość w takich wydalinach,
- utylizację niewykorzystanego produktu lub jego odpadów.

5.4. W fazie drugiej, mając na uwadze zakres, w jakim produkt będzie oddziaływał na środowisko oraz dostępne informacje dotyczące właściwości fizycznych / chemicznych, farmakologicznych i/lub toksykologicznych związku, który został uzyskany podczas przeprowadzania innych badań i badań wymaganych przez niniejszą dyrektywę, badający rozważa wtedy, czy są niezbędne dalsze specyficzne badania dotyczące skutków powodowanych przez ten produkt w stosunku do poszczególnych ekosystemów.

5.5. Jako właściwe mogą być wymagane dalsze badania nad:

- losem i zachowaniem w glebie,
- losem i zachowaniem w wodzie oraz w powietrzu,
- wpływem na organizmy wodne,
- wpływem na inne organizmy niecelowe.

Te dalsze badania są wykonywane, jeżeli jest to wskazane, zgodnie z Protokołami badań ustanowionymi w załączniku V dyrektywy Rady 67/548/EWG z dnia 27 czerwca 1967 r. W sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych dotyczących klasyfikacji, pakowania oraz etykietowania substancji niebezpiecznych<sup>(1)</sup> lub, gdy punkt końcowy nie jest odpowiednio objęty tymi Protokołami, zgodnie z innymi uznanymi międzynarodowo Protokołami dotyczącymi weterynaryjnych produktów leczniczych i/lub substancji czynnych i/lub wydalanych metabolitów. Liczba i rodzaje badań oraz kryteria ich oceny opierają się na stanie wiedzy naukowej w momencie przedkładania wniosku.

## Rozdział II

### *Przedstawianie danych szczegółowych oraz dokumentów*

Jak w przypadku każdej pracy naukowej, dokumentacja dotycząca badań bezpieczeństwa powinna zawierać:

- a) wprowadzenie określające przedmiot, z dołączonymi wszystkimi użytecznymi odniesieniami bibliograficznymi;
- b) szczegółową identyfikację substancji opracowywanej, łącznie z:
  - międzynarodową niezastrzeżoną nazwą (INN),
  - nazwą Międzynarodowej Unii Chemii Czystej i Stosowanej (IUPAC),
  - numerem Chemical Abstract Service (CAS),
  - klasyfikacją terapeutyczną i farmakologiczną,
  - synonimami i skrótami,
  - wzorami strukturalnymi,
  - formułą molekularną,
  - masą cząsteczkową,
  - stopniem zanieczyszczenia,
  - jakościowym i ilościowym składem zanieczyszczeń,

<sup>(1)</sup> Dz.U. 196 z 16.8.1967, str. 1. Dyrektywa ostatnio zmieniona dyrektywą Komisji 2000/33/WE (Dz.U. 136 z 8.6.2000, str. 90).

- opisem właściwości fizycznych,
  - temperaturą topnienia,
  - temperaturą wrzenia,
  - ciśnieniem pary,
  - rozpuszczalnością w wodzie lub rozpuszczalnikach organicznych wyrażoną w g/l, ze wskazaniem temperatury,
  - gęstością,
  - widmem refrakcji, rotacji itd;
- c) szczegółowy Protokół eksperymentalny podający powody dla każdego pominięcia niektórych badań wymienionych powyżej, opis zastosowanych metod, aparatury oraz materiałów, szczegóły dotyczące gatunków, hodowli lub rasy zwierząt, gdzie zostały pozyskane, ich liczbę i warunki, w jakich były przetrzymywane i karmione, stwierdzający między innymi czy były wolne od specyficznych patogenów (SPF);
- d) wszystkie uzyskane wyniki, bez względu na to, czy są korzystne czy niekorzystne. Oryginalne dane powinny być opisane wystarczająco szczegółowo, tak aby pozwolić na krytyczną ocenę wyników niezależnie od ich interpretacji przez autora. W celu lepszej prezentacji wyników mogą towarzyszyć ilustracje;
- e) w przypadku gdy jest wymagana przez program badawczy, statystyczną analizę wyników oraz odchylenia danych;
- f) obiektywną dyskusję na temat uzyskanych wyników, prowadzącą do wniosków dotyczących bezpieczeństwa substancji, jej wskaźnika bezpieczeństwa u zwierzęcia badanego oraz zwierzęcia docelowego oraz możliwych skutków ubocznych w zakresach zastosowania, jej czynnych poziomów dawek oraz możliwych niezgodności;
- g) szczegółowy opis i dogłębną dyskusję nad wynikami badania dotyczącego bezpieczeństwa pozostałości w żywności oraz ich przydatności dla oceny potencjalnych zagrożeń dla ludzi, powodowanych przez obecność pozostałości. Dyskusja powinna prowadzić do propozycji zapewniających eliminację jakiegokolwiek niebezpieczeństwa dla człowieka poprzez zastosowanie uznanych międzynarodowo kryteriów oceny, na przykład: niezab obserwowany poziom skutków u zwierząt, propozycja wyboru wskaźnika bezpieczeństwa oraz dopuszczalnych dziennych dawek przyjmowania (ADI);
- h) dogłębną dyskusję nad ryzykiem dotyczącym osób przygotowujących produkt leczniczy lub podających go zwierzętom, po której powinny nastąpić propozycje odpowiednich środków podejmowanych w celu zmniejszenia takiego ryzyka;
- i) dogłębną dyskusję nad ryzykiem jakie może stwarzać zastosowanie weterynaryjnego produktu leczniczego, w proponowanych warunkach praktycznych, w stosunku do środowiska naturalnego, po której powinny nastąpić propozycje właściwych środków podejmowanych w celu zmniejszenia takiego ryzyka;
- j) wszystkie informacje niezbędne do zaznajomienia klinicysty, tak dalece jak to możliwe, z użytecznością proponowanego produktu. Dyskusja będzie wsparta sugestiami dotyczącymi skutków ubocznych i możliwości leczenia ostrych reakcji toksycznych u zwierząt, którym ten produkt podano;
- k) końcowe sprawozdanie biegłego, który dostarcza szczegółową analizę krytyczną informacji, do których odniesiono się powyżej, w świetle wiedzy naukowej dostępnej w momencie przedkładania wniosku wraz ze szczegółowym streszczeniem wszystkich wyników z istotnych badań bezpieczeństwa oraz dokładne odniesienia bibliograficzne.

## B. BADANIE POZOSTAŁOŚCI

### Rozdział I

#### Przeprowadzanie badań

##### 1. Wprowadzenie

Do celów niniejszej dyrektywy „pozostałości” oznaczają wszystkie substancje czynne lub ich metabolity, które pozostają w mięsie lub innych środkach spożywczych wytworzonych ze zwierzęcia, któremu podano dany preparat leczniczy.

Celem badania pozostałości jest ustalenie czy, a jeżeli tak, to w jakich warunkach i w jakim zakresie, pozostałości utrzymują się w środkach spożywczych wyprodukowanych z leczonych zwierząt oraz aby określić czas wycofania który musi być brany pod uwagę w celu zapobiegania jakimkolwiek zagrożeniom dla zdrowia człowieka i/lub trudnościom w przetwórstwie przemysłowym środków spożywczych.

Ocena zagrożenia spowodowanego przez pozostałości pociąga za sobą konieczność ustalenia czy pozostałości są obecne w zwierzętach leczonych w proponowanych warunkach stosowania oraz badanie skutków wywołanych przez te pozostałości.



W przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania u zwierząt wytwarzających żywność, dokumentacja dotycząca pozostałości musi wskazywać:

1. w jakim zakresie oraz jak długo pozostałości weterynaryjnego produktu leczniczego lub jego metabolity pozostają w tkankach leczonego zwierzęcia lub w środkach spożywczych pozyskanych od niego;
2. że w celu zapobiegania jakimkolwiek ryzyku dla zdrowia konsumenta środków spożywczych pochodzących od leczonego zwierzęcia, lub trudnościach w przetwórstwie przemysłowym środków spożywczych, można ustalić realistyczne okresy wycofania, które mogą być dotrzymane w normalnych warunkach gospodarki rolnej;
3. że dostępne są praktyczne metody analityczne odpowiednie do rutynowego stosowania w celu weryfikacji zgodności z okresem wycofania.

## 2. **Metabolizm i kinetyka pozostałości**

### 2.1. *Farmakokinetyka (wchłanianie, rozmieszczenie, biotransformacja, ekskrecja)*

Celem badań farmakokinetycznych w odniesieniu do pozostałości weterynaryjnych produktów leczniczych jest ocena wchłaniania, rozmieszczenia, biotransformacji oraz ekskrecji produktu u gatunków docelowych.

Produkt gotowy lub preparat, który jest równoważny biologicznie, jest podawany gatunkowi docelowemu w zalecanej dawce maksymalnej.

Uwzględniając metodę podawania, należy opisać dokładnie zakres wchłaniania produktu leczniczego. Jeżeli zostanie udowodnione, że ogólnoustrojowe wchłanianie produktów do stosowania miejscowego jest nieznaczące, dalsze badania pozostałości nie będą wymagane.

Należy opisać rozmieszczenie produktu leczniczego w zwierzęciu docelowym; należy brać pod uwagę możliwość wiązania białka osocza krwi, przenikanie do mleka lub do jaj oraz akumulację związków lipofilnych.

Należy opisać drogę ekskrecji produktu ze zwierzęcia docelowego. Należy określić i scharakteryzować główne metabolity.

### 2.2. *Ubytek pozostałości*

Celem tych badań, które mierzą szybkość, z jaką pozostałości ubywają ze zwierzęcia docelowego po podaniu ostatniej dawki produktu leczniczego, jest możliwość określenia okresu wycofania.

Określana jest ilość pozostałości w badanym zwierzęciu w różnych okresach czasu po podaniu ostatniej dawki preparatu leczniczego, stosując odpowiednie metody fizyczne, chemiczne lub biologiczne; wyszczególniane są procedury techniczne oraz pewność i czułość zastosowanych metod.

## 3. **Rutynowe metody analityczne służące do wykrywania pozostałości**

Należy zaproponować procedury analityczne, które można wykonać w przebiegu rutynowego badania i które posiadają taki poziom czułości, który pozwala na pewne wykrycie przekroczenia dozwolonych prawnie maksymalnych limitów pozostałości.

Proponowana metoda analityczna opisana jest szczegółowo. Jest ona zatwierdzana i, w normalnych warunkach, wystarczająco odporna do celów rutynowego monitorowania pozostałości.

Opisuje się następujące cechy charakterystyczne:

- specyficzność,
- dokładność, włącznie z czułością,
- precyzję,
- limit wykrywania,
- limit ilościowy,
- praktyczność oraz stosowanie w normalnych warunkach laboratoryjnych,
- podatność na zakłócenia.

Przydatność proponowanej metody analitycznej oceniana jest w świetle stanu wiedzy naukowej i technicznej w momencie przedkładania wniosku.

## Rozdział II

*Przedstawienie danych szczegółowych i dokumentów*

Jak w przypadku każdej pracy naukowej, dokumentacja dotycząca badania pozostałości zawiera:

- a) wprowadzenie określające przedmiot, do którego dołączono wszystkie użyteczne odniesienia bibliograficzne;
- b) szczegółową identyfikację medykamentu włącznie z:
  - składem,
  - czystością,
  - identyfikacją partii,
  - związkiem z produktem końcowym,
  - specyficzną aktywnością oraz czystością radową oznakowanych substancji,
  - pozycją oznaczonych atomów w cząsteczce;
- c) szczegółowy Protokół eksperymentalny podający powody dla każdego pominięcia niektórych badań wymienionych powyżej, opis zastosowanych metod, aparatury oraz materiałów, szczegóły dotyczące gatunków, hodowli lub rasy zwierząt, gdzie zostały pozyskane, ich liczbę i warunki w jakich były przetrzymywane i karmione;
- d) wszystkie uzyskane wyniki, bez względu na to czy są korzystne czy niekorzystne. Oryginalne dane muszą być opisane wystarczająco szczegółowo, tak aby pozwolić na krytyczną ocenę wyników niezależnie od ich interpretacji przez autora. Wynikom mogą towarzyszyć ilustracje;
- e) w przypadku gdy jest wymagana przez program badawczy, statystyczną analizę wyników oraz odchylenia danych;
- f) obiektywną dyskusję na temat uzyskanych wyników, po której powinny zostać podane propozycje maksymalnych limitów pozostałości dla substancji czynnych zawartych w produkcie, wyszczególniające pozostałość znacznikową oraz celowe tkanki, których to dotyczy, oraz propozycje dotyczące okresu wycofania niezbędnego do zapewnienia, że środki spożywcze pozyskiwane od leczonego zwierzęcia nie zawierają żadnych pozostałości, które mogłyby stanowić zagrożenie dla konsumenta;
- g) końcowe sprawozdanie biegłego, który dostarcza szczegółową analizę krytyczną informacji do których odniesiono się powyżej, w świetle wiedzy dostępnej w momencie przedkładania wniosku wraz ze szczegółowym streszczeniem wszystkich wyników z istotnych badań dotyczących pozostałości oraz dokładne odniesienia bibliograficzne.

## CZĘŚĆ 4

**Badania przedkliniczne i kliniczne**

Szczegółowe dane i dokumenty towarzyszące wnioskowi o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zgodnie z art. 12 ust. 3 lit. j) oraz art. 13 ust. 1 są przedkładane zgodnie z przepisami niniejszej części.

## Rozdział I

*Wymagania przedkliniczne*

Badania przedkliniczne wymagane są w celu ustalenia aktywności farmakologicznej oraz tolerancji produktu.

## A. FARMAKOLOGIA

A.1 **Farmakodynamika**

Badanie farmakodynamiki musi posiadać dwie wyraźne linie podejścia:

Po pierwsze, mechanizm akcji oraz skutki farmakologiczne, na których opiera się zalecane w praktyce stosowanie muszą być odpowiednio opisane. Wyniki muszą być określone w postaci ilościowej (stosując, na przykład, krzywe efektów dawki, krzywe efektu czasu itd.) oraz, gdy tylko możliwe, w porównaniu z substancją, której aktywność jest dobrze znana. W przypadkach, gdy wymagana jest wyższa skuteczność substancji czynnej, należy przedstawić różnice i wykazać, że są statystycznie istotne.

Po drugie, badający podaje pełną farmakologiczną ocenę substancji czynnej, ze specjalnym odniesieniem do możliwych działań ubocznych. Na ogół badane są główne funkcje.

Badający określa skutki drogi podawania, formulację, itd. aktywności farmakologicznej substancji czynnej.

Badania są wzmagane w przypadku, gdy zalecana dawka osiąga poziom powodujący wystąpienie działań niepożądanych.

Techniki eksperymentalne, o ile nie są procedurami standardowymi, są opisane z takimi szczegółami, które pozwalają na ich powtórzenie a badający ustala ich ważność. Wyniki doświadczalne są określone jasno, a dla pewnych rodzajów badań podaje się ich istotność statystyczną.

Jeżeli nie podano istotnych powodów przeciwnych, bada się również każdą ilościową modyfikację reakcji wynikającą z powtórzonego podawania substancji.

Mieszanki produktów leczniczych są tworzone albo z powodów farmakologicznych albo ze wskazań klinicznych. W pierwszym przypadku badania farmakodynamiczne i/lub farmakokinetyczne mają wykazać te interakcje, które mogłyby sprawić, że mieszanka jest, w zastosowaniu klinicznym, bezwartościowa. W drugim przypadku, gdy uzasadnienie naukowe dla mieszanki produktów leczniczych uzyskuje się poprzez eksperymenty kliniczne, badanie określa czy wyniki oczekiwane mogą być przedstawiane na zwierzętach oraz, przynajmniej, sprawdza się znaczenie każdego działania niepożądanego. Jeżeli mieszanka zawiera nową substancję czynną, to musi ona zostać przedtem dokładnie przebadana.

## A.2. **Farmakokinetyka**

Podstawowa informacja farmakokinetyczna dotycząca nowej substancji czynnej jest z zasady pożyteczna w kontekście klinicznym.

Przedmiotowość farmakokinetyki może być podzielona na dwie główne dziedziny:

- i) farmatokinetykę opisową, prowadzącą do oceny podstawowych parametrów takich jak czystość ciała, objętości rozmieszczenia, średniego czasu utrzymywania itd.;
- ii) stosowanie tych parametrów do badań nad powiązaniem między trybem dawkowania, stężeniem w plazmie i tkankach oraz efektami farmakologicznymi, terapeutycznymi lub toksycznymi.

W przypadku gatunków docelowych, badania farmakokinetyczne są z reguły niezbędne do zastosowania produktów leczniczych o możliwie najwyższej skuteczności i bezpieczeństwie. Takie badania są użyteczne w szczególności dla klinicysty, pozwalają na ustalenie trybu podawania (drogi i miejsca podawania, dawki, przerw między dawkami, liczbę podań itd.) oraz na przyjęcie trybu podawania w zależności od pewnych zmiennych populacji (np. wiek, choroba). Takie badania są bardziej skuteczne przy większej liczbie zwierząt i z zasady dają więcej informacji niż klasyczne badania miareczkowania dawek.

W przypadku nowych mieszanek ze znanych składników, które zostały przebadane zgodnie z przepisami niniejszej dyrektywy, badania farmakokinetyczne tych ustalonych mieszanek nie są wymagane, jeżeli można uzasadnić, że podanie substancji czynnych w stałej mieszance nie zmienia ich właściwości farmakokinetycznych.

### A.2.1. **Dostępność biologiczna / równoważność biologiczna**

W celu ustalenia równoważności biologicznej podejmuje się odpowiednie badania dostępności biologicznej:

- podczas porównywania produktu leczniczego o zmienionej formule z już istniejącym,
- podczas porównywania nowej metody lub drogi podawania z już ustaloną,
- we wszystkich przypadkach określonych w art. 13 ust. 1.

## B. TOLERANCJA U ZWIERZĄT Z GATUNKÓW DOCELOWYCH

Celem tego badania, które jest przeprowadzane na wszystkich gatunkach zwierząt, dla których produkt leczniczy jest przewidziany, jest przeprowadzenie u wszystkich tych gatunków zwierząt prób, dotyczących miejscowej i ogólnej tolerancji, w celu ustalenia tolerowanej dawki, na tyle dużej, aby pozwalała na odpowiednio szeroki wskaźnik bezpieczeństwa oraz klinicznych objawów nietolerancji stosując zalecaną drogę lub drogi podawania w takim zakresie, w jakim można to uzyskać poprzez zwiększenie dawki terapeutycznej i/lub czasu trwania kuracji. Sprawozdanie z tych prób ma zawierać tak dużo, jak to możliwe, szczegółów przewidywanych skutków farmakologicznych oraz działań niepożądanych; te ostatnie są oceniane w poszanowaniu faktu, że używane zwierzęta mogą mieć bardzo dużą wartość.

Produkt leczniczy jest podawany, co najmniej zalecaną drogą podawania.

## C. OPORNOŚĆ

Dane dotyczące wystąpienia organizmów odpornych są niezbędne w przypadkach produktów leczniczych stosowanych w celu zapobiegania lub leczenia chorób zakaźnych lub zakażenia zwierząt pasożytami.

## Rozdział II

### Wymagania kliniczne

#### 1. Zasady ogólne

Celem prób klinicznych jest przedstawienie lub uzasadnienie skutków weterynaryjnego produktu leczniczego po podaniu zalecanej dawki, w celu ustalenia wskazań oraz przeciwwskazań w zależności od gatunku, wieku, hodowli oraz płci, wskazówek dotyczących zastosowania, wszystkich działań niepożądanych, które może wywoływać, oraz jego bezpieczeństwa oraz tolerancji w normalnych warunkach stosowania.

Jeżeli nie uzasadniono inaczej, próby kliniczne przeprowadza się na zwierzętach kontrolnych (kontrolowane próby kliniczne). Uzyskany wynik jest porównywany z placebo lub z brakiem leczenia i/lub z efektem zarejestrowanego produktu leczniczego o uznanej wartości terapeutycznej. Podaje się wszystkie uzyskane wyniki zarówno pozytywne jak i negatywne.

Wymienia się metody stosowane w celu postawienia diagnozy. Wyniki przedstawia się stosując ilościowe lub konwencjonalne kryteria kliniczne. Stosuje się i uzasadnia odpowiednie metody statystyczne.

W przypadku weterynaryjnego produktu leczniczego przeznaczonego początkowo do stosowania jako wzmacniacz działania, zwraca się szczególną uwagę na:

- wydajność produkcji zwierzęcej,
- jakość produkcji zwierzęcej (jakość organoleptyczną, odżywczą, higieniczną oraz własności technologiczne),
- wartość odżywczą oraz wzrost zwierzęcia,
- ogólny stan zdrowia zwierzęcia,

Dane doświadczalne potwierdzane są przez dane uzyskiwane w praktycznych warunkach terenowych.

W przypadku, gdy w odniesieniu do szczególnych wskazań terapeutycznych, składający wniosek wykaże, że nie jest w stanie uzyskać wyczerpujących danych dotyczących skutków terapeutycznych z powodu:

- a) wskazania, dla których produkt leczniczy jest przewidziany występują tak rzadko, że nie można racjonalnie oczekiwać, że składający wniosek może przedstawić wyczerpujące dowody;
- b) przy obecnym stanie wiedzy naukowej nie można przedstawić wyczerpujących informacji;

pozwolenie na dopuszczenie do obrotu może zostać wydane jedynie pod następującymi warunkami:

- a) określony produkt leczniczy, jest dostępny jedynie na receptę weterynaryjną i może być, w niektórych przypadkach, stosowany jedynie pod bezwzględny nadzorem lekarza weterynarii;
- b) ulotka dołączona do produktu oraz wszystkie inne informacje muszą zwrócić uwagę praktykującego lekarza weterynarii na fakt, że w pod niektórymi specyficznymi względami, dostępne szczegółowe dane odnoszące się do produktu leczniczego o którym mowa, są w danej chwili jeszcze niekompletne.



## 2. Przeprowadzanie prób

Wszystkie próby kliniczne przeprowadza się zgodnie z w pełni uwzględnionym szczegółowym Protokołem prób, który jest zarejestrowany na piśmie przed ich rozpoczęciem. Dobro zwierząt użytych do prób podlega nadzorowi weterynaryjnemu i jest w pełni brane pod uwagę podczas opracowywania każdego Protokołu z prób i podczas całego okresu prowadzenia prób.

Wymagane są ustanowione wstępnie, pisemne, systematyczne procedury dotyczące organizacji, przeprowadzenia, zbierania danych, dokumentacji oraz weryfikacji prób klinicznych.

Przed rozpoczęciem jakiegokolwiek próby należy uzyskać i udokumentować zgodę właściciela zwierząt, które będą użyte w próbie. Właściciel zwierząt jest w szczególności informowany na piśmie o konsekwencjach wynikających z wzięcia udziału w próbie dotyczących późniejszego usunięcia leczonych zwierząt lub pobierania środków spożywczych od leczonych zwierząt. Do dokumentacji z prób dołącza się kopię tego powiadomienia, kontrasygnowaną i datowaną przez właściciela zwierząt.

Jeżeli próba nie jest przeprowadzana ze ślepą próbą to, analogicznie do oznaczania formuł przewidzianych do stosowania w weterynaryjnych próbach klinicznych obowiązują przepisy art. 58, 59 oraz 60 dotyczące etykietowania weterynaryjnych produktów leczniczych. We wszystkich przypadkach na etykietach znajdują się naniesione w sposób wyraźny i nieusuwalny wyrazy „do stosowania jedynie w weterynaryjnych próbach klinicznych”.

## Rozdział III

### *Szczegółowe dane i dokumenty*

Jak w przypadku każdej pracy naukowej, dokumentacja dotycząca skuteczności zawiera wprowadzenie określające przedmiot, z dołączoną całą, użyteczną dokumentacją bibliograficzną.

Cała dokumentacja przed — kliniczna i kliniczna musi być wystarczająco szczegółowa, aby umożliwić obiektywną ocenę. Wszystkie badania i próby muszą być zgłoszone, bez względu na to czy są dla składającego wniosek korzystne czy niekorzystne.

### 1. Zapisy obserwacji przedklinicznych

W każdym przypadku, gdy jest to możliwe podaje się dane szczegółowe dotyczące wyników:

- a) badań ukazujących działania farmakologiczne;
- b) badań ukazujących mechanizmy farmakologiczne podkreślając skutek terapeutyczny;
- c) badań ukazujących główne procesy farmakokinetyczne;

Jeżeli podczas przeprowadzania badań wystąpią niespodziewane wyniki to powinny być one wyszczególnione.

We wszystkich próbach przed-klinicznych podaje się dodatkowo następujące szczegółowe dane:

- a) streszczenie;
- b) szczegółowy Protokół eksperymentalny podający opis zastosowanych metod, aparatury i materiałów, szczegóły takie jak gatunki, wiek, płeć, waga, ilość, hodowla lub rasy zwierząt, identyfikacja zwierząt, dawka, droga i schemat podawania;
- c) analizę statystyczną wyników w przypadku, gdy istotne;
- d) obiektywną dyskusję na temat uzyskanych wyników, prowadzącą do wysunięcia wniosków dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności produktu.

Całkowite lub częściowe pominięcie tych danych musi zostać wyjaśnione.

#### 2.1. Zapisy obserwacji klinicznych

Każdy z badających przedstawia wszystkie szczegółowe dane na oddzielnych arkuszach zapisów w przypadku indywidualnego leczenia oraz na zbiorczych arkuszach zapisów w przypadku leczenia zbiorowego.

Szczegółowe dane przedkładane są w poniższej formie:

- a) nazwisko, adres, funkcja i kwalifikacje odpowiedzialnego badającego;
- b) miejsce oraz data leczenia; nazwisko i adres właściciela zwierząt;

- c) szczegóły Protokołu z prób podające opis zastosowanych metod, metod losowych i ślepych, szczegóły takie jak droga podawania, schemat podawania, dawka, identyfikacje użytych do prób zwierząt, gatunek, hodowle lub rasy, wiek, waga, płeć, stan fizjologiczny;
- d) metody hodowania i karmienia, podając skład paszy oraz rodzaj i ilości wszystkich dodatków zawartych w paszy;
- e) historia przypadku (możliwie najbardziej wyczerpująca), występowanie i przebieg każdej choroby występującej podczas przebiegu innej choroby;
- f) diagnoza i środki służące do jej postawienia;
- g) objawy i ciężkość choroby, jeżeli możliwe zgodnie z konwencjonalnymi kryteriami;
- h) dokładna identyfikacja formuły próby klinicznej zastosowanej w próbie;
- i) dawkowanie produktu leczniczego, metoda, droga oraz częstotliwość podawania oraz środki ostrożności, jeżeli są, podjęte podczas podawania (czas trwania wstrzyknięcia itd.);
- j) czas trwania kuracji oraz okres późniejszej obserwacji;
- k) wszystkie szczegóły dotyczące produktu leczniczego (inne niż te podlegające próbie), który został podany podczas okresu podawania, przed lub równocześnie z produktem badanym oraz, w przypadku tego ostatniego, szczegóły zaobserwowanych interakcji;
- l) wszystkie wyniki prób klinicznych (włącznie z wynikami niekorzystnymi lub negatywnymi) wraz z pełnym wykazem obserwacji klinicznych i wynikami obiektywnych badań aktywności (analizy laboratoryjne, badania fizjologiczne), wymagane do oceny wniosku; należy wyszczególnić stosowane techniki oraz wyjaśnić znaczenie wszystkich różnic w wynikach (np. różnice w metodzie, różnice między osobnikami lub skutkami leczenia); wykazanie efektów farmakodynamicznych u zwierząt nie jest samo w sobie wystarczające do uzasadnienia wniosków dotyczących jakiegokolwiek skutku terapeutycznego;
- m) wszystkie szczegółowe dane jakichkolwiek niezamierzonych skutków, bez względu na to czy szkodliwych czy nieszkodliwych, oraz wszystkie środki podjęte w konsekwencji tego; należy przebadać, jeżeli możliwe, związki przyczynowe;
- n) wpływ na wydajność produkcyjną zwierząt (np. składanie jaj, produkcja mleczna i funkcja reprodukcyjna);
- o) wpływ na jakość środków spożywczych pozyskanych od leczonego zwierzęcia, w szczególności w przypadku produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania w celu wzmocnienia działania;
- p) wnioski z każdego indywidualnego przypadku lub, gdy w grę wchodzi leczenie zbiorowe, z każdego przypadku zbiorowego.

Pominięcie jednej lub więcej lit. a)—p) należy uzasadnić.

Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu podejmuje wszelkie niezbędne kroki w celu zapewnienia, aby wszelkie oryginały dokumentów, będące podstawą dla dostarczanych danych, były przechowywane, przez co najmniej pięć lat od zakończenia ważności pozwolenia na weterynaryjny produkt leczniczy.

## 2.2. Streszczenie oraz wnioski z obserwacji klinicznych

W stosunku do każdej próby klinicznej, obserwacje kliniczne i ich wyniki są podsumowywane w streszczeniu prób, wskazując w szczególności na:

- a) liczbę kontroli, liczbę zwierząt poddanych leczeniu indywidualnie lub zbiorowo, z podziałem na gatunki, hodowlę lub rasę, wiek oraz płeć;
- b) liczbę zwierząt wycofanych z prób przed czasem i powody tego wycofania;
- c) w odniesieniu do zwierząt kontrolnych czy:
  - nie były leczone;
  - otrzymywały placebo;
  - otrzymywały inny zarejestrowany produkt leczniczy o znanym działaniu;
  - otrzymywały badaną substancję czynną pod inną postacią lub inną drogą;

- d) częstotliwość obserwowanych działań niepożądanych;
- e) obserwacje wpływu na wydajność produkcyjną zwierząt (np. składanie jaj, produkcję mleczną, funkcję reprodukcyjną i jakość żywności);
- f) szczegóły dotyczące badanych zwierząt, które mogą zwiększyć ryzyko ze względu na ich wiek, sposób ich hodowania lub karmienia, lub cel dla którego są przeznaczone, lub zwierzęta, których stan fizjologiczny i patologiczny należy wziąć pod szczególną uwagę;
- g) o ile wymaga tego program badawczy, statystyczną ocenę wyników.

Ostatecznie badający wyciąga ogólne wnioski z dowodów eksperymentalnych, wyrażając swoją opinię na temat braku zagrożenia ze strony produktu leczniczego w proponowanych warunkach stosowania, jego skutków terapeutycznych oraz wszystkie pożyteczne informacje odnoszące się do wskazań i przeciwwskazań, dawkowania i średniego czasu trwania leczenia, a w przypadku, gdy właściwe, wszelkie obserwacje dotyczące jakichkolwiek interakcji z innymi produktami leczniczymi lub dodatkami paszowymi, jak również wszystkie specjalne środki zapobiegawcze, które są podejmowane podczas leczenia, jak również kliniczne objawy przedawkowania.

W przypadku stałych mieszanek, badający również wyciąga wnioski dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności produktu w porównaniu z oddzielnym podawaniem danej substancji czynnej.

### 3. Podsumowujące sprawozdanie biegłego

Podsumowujące sprawozdanie biegłego przedstawia szczegółową analizę krytyczną całej dokumentacji przedklinicznej i klinicznej w świetle stanu wiedzy naukowej w momencie przedkładania wniosku, wraz ze szczegółowym podsumowaniem przedkładanych wyników badań i prób oraz dokładne odniesienia bibliograficzne.

## TYTUŁ II

### **Wymagania w stosunku do immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych**

Bez uszczerbku dla szczególnych wymagań przewidzianych w legislacji wspólnotowej dla kontroli i zwalczania chorób zwierzęcych, poniższe wymagania dotyczą immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych.

## CZĘŚĆ 5

### **Streszczenie dokumentacji**

#### A. DANE ADMINISTRACYJNE

Immunologiczny weterynaryjny produkt leczniczy, który jest przedmiotem wniosku jest identyfikowany poprzez nazwę oraz nazwę składników czynnych, łącznie z jego mocą i postacią farmaceutyczną, metodą oraz sposobem podawania oraz opisem końcowej prezentacji sprzedaży produktu.

Podane jest nazwa i adres składającego wniosek wraz z nazwą i adresem producenta oraz stron biorących udział w produkcji produktu na różnych etapach wytwarzania (włącznie z producentem (producentami) produktu gotowego oraz producentem (producentami) składnika czynnego (składników czynnych), a w przypadku, gdy właściwe, nazwa i adres importera.

Składający wniosek podaje ilość i tytuły tomów dokumentacji przedłożonych dla poparcia wniosku oraz wskazuje, jakie próbki, jeżeli są, zostały przedłożone.

Do danych administracyjnych załącza się kopię dokumentu wykazującego, że producent ma pozwolenie na wytwarzanie immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych, jak określono w art. 44, (z krótkim opisem miejsca produkcji). Ponadto, podaje się wykaz organizmów, z którymi miano do czynienia w czasie produkcji.

Składający wniosek przedkłada wykaz państw, w których uzyskał takie pozwolenie, kopie wszystkich streszczeń cech produktu zgodnie z art. 14 zatwierdzonych przez Państwa Członkowskie oraz wykaz państw, w których wniosek został złożony.

#### B. STRESZCZENIE CECH PRODUKTU

Składający wniosek proponuje streszczenie cech produktu zgodnie z art. 14.

Składający wniosek przedkłada dodatkowo jedną lub kilka próbek lub przykładów z prezentacji sprzedaży tego immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego, a w przypadku, gdy jest ona wymagana, ulotkę dołączaną do opakowania.

### C. SPRAWOZDANIA BIEGŁYCH

Zgodnie z art. 15 ust. 2 oraz 3 sprawozdania biegłych muszą być dostarczane w stosunku do wszystkich aspektów dokumentacji.

Każde sprawozdanie biegłego składa się z krytycznej oceny różnych badań i/lub prób, które zostały przeprowadzone zgodnie z niniejszą dyrektywą, oraz przedstawia wszystkie dane istotne dla oceny. Biegły wydaje opinię czy zapewniono wystarczające gwarancje dotyczące jakości, bezpieczeństwa oraz skuteczności danego produktu. Rzeczowe streszczenie nie jest wystarczające.

Wszystkie ważne dane są streszczone w dodatku do sprawozdanie biegłego, w każdym przypadku, gdy będzie to możliwe, w formie tabelarycznej lub graficznej. Sprawozdanie biegłego oraz streszczenia zawierają precyzyjne referencje krzyżowe do informacji zawartych w głównej dokumentacji.

Każde sprawozdanie biegłego jest sporządzane przez osobę z odpowiednimi kwalifikacjami i doświadczeniem. Jest podpisane i datowane przez biegłego, do sprawozdania dołączona jest krótka informacja dotycząca wykształcenia, przeszkolenia oraz doświadczenia zawodowego biegłego. Należy określić zawodowy stosunek biegłego do składającego wniosek.

## CZĘŚĆ 6

### **Analityczne (fizyko-chemiczne, biologiczne lub mikrobiologiczne) badania immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych**

Wszystkie zastosowane procedury badawcze są zgodne ze stanem postępu naukowego w danym czasie i są procedurami zatwierdzonymi; należy dostarczyć wyniki badań zatwierdzających.

Wszystkie procedury badawcze są opisane wystarczająco szczegółowo tak, aby można było je powtórzyć w badaniach kontrolnych, wykonanych na żądanie właściwych władz; cała specjalistyczna aparatura i wyposażenie, które mogą być zastosowane są opisane dostatecznie szczegółowo, poparte diagramem. Formuły odczynników laboratoryjnych uzupełniane są, jeżeli niezbędne, przez podanie metody wytwarzania. W przypadku procedur badawczych zawartych w *Farmakopei Europejskiej* lub farmakopei Państwa Członkowskiego opis ten można zastąpić szczegółowym odniesieniem do danej farmakopei.

### A. JAKOŚCIOWE I ILOŚCIOWE DANE SZCZEGÓŁOWE DOTYCZĄCE SKŁADNIKÓW

Szczegółowe dane i dokumenty, które muszą towarzyszyć wnioskowi o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zgodnie z art. 12 ust. 3 lit. c) są przedkładane zgodnie z następującymi wymaganiami:

#### 1. Jakościowe szczegółowe dane

„Jakościowe dane szczegółowe” wszystkich składników immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego oznaczają oznaczenie lub opis:

- substancji czynnej (substancji czynnych),
- składników adjuwantów,
- składnika (składników) zaróbki, bez względu na ich istotę lub użytą ilość, włączając środki konserwujące, stabilizatory, emulsyfikatory, substancje barwiące, substancje smakowe i zapachowe, znaczniki itd.,
- składniki postaci farmaceutycznej podawanej zwierzęciu.

Te szczegółowe dane są poparte wszystkimi istotnymi danymi dotyczącymi pojemnika, a w przypadku gdy wskazane, dotyczącymi rodzaju zamknięcia, wraz ze szczegółami dotyczącymi urządzeń za pomocą, których immunologiczny weterynaryjny produkt leczniczy będzie stosowany lub podawany, a które będą dostarczane wraz z produktem leczniczym.

#### 2. „Powszechna terminologia”, która ma być stosowana przy opisie składników immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych, bez względu na stosowanie innych przepisów art. 12 ust. 3 lit. c), oznacza:

- w odniesieniu do substancji które występują w *Farmakopei Europejskiej* lub, jeżeli to nie wystarczy, w farmakopei narodowej jednego z Państw Członkowskich, tytuł główny danej monografii, która będzie obowiązująca dla wszystkich takich substancji z odniesieniem do farmakopei, której dotyczy,



- w odniesieniu do innych substancji, niezastrzeżoną nazwę międzynarodową, zalecaną przez Światową Organizację Zdrowia, której może towarzyszyć inna niezastrzeżona nazwa lub, w przypadku jej braku, dokładne naukowe przeznaczenie; substancje które nie posiadają międzynarodowej niezastrzeżonej nazwy lub dokładnego naukowego przeznaczenia są opisane stwierdzeniem, jak i z czego zostały wyprodukowane, a w przypadku gdy uzasadnione, uzupełnione, innymi istotnymi szczegółami.
- w odniesieniu do substancji barwiących, oznaczenie za pomocą kodu „E” przypisanego im w dyrektywie 78/25/EWG.

### 3. Ilościowe dane szczegółowe

W celu podania „ilościowych danych szczegółowych” wszystkich substancji czynnych immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego niezbędne jest, w każdym przypadku, gdy jest to możliwe, podanie liczby organizmów, zawartości specyficznych białek, masy, liczby jednostek międzynarodowych (IU) lub liczby jednostek aktywności biologicznej na jednostkę dawki lub na jednostkę objętości każdej z nich, w odniesieniu do adjuwantu oraz do składników zaróbki, masy lub objętości każdej z nich, z odpowiednią tolerancją w stosunku do szczegółów podanych w sekcji B.

W przypadku, gdy określono jednostkę międzynarodową aktywności biologicznej jest ona stosowana.

Jednostki aktywności biologicznej, dla których nie ma opublikowanych danych, są wyrażane w taki sposób, aby podawały jednoznaczne informacje dotyczące aktywności składników np. poprzez stwierdzenie efektów immunologicznych, na których opiera się metoda określania dawki.

### 4. Leki rozwojowe

Należy dostarczyć wyjaśnienie w odniesieniu do wybranego składu, składników i opakowania, popartego danymi naukowymi dotyczącymi leków rozwojowych. Należy podać nadwyżkę wsadu, z jej uzasadnieniem. Przedstawiana jest skuteczność każdego systemu konserwującego.

### B. OPIS METODY WYTWARZANIA PRODUKTU GOTOWEGO

Opis metody wytwarzania, dołączony do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, zgodnie z art. 12 ust. 3 lit. d) jest wykonany w taki sposób, aby podać odpowiedni opis rodzaju zastosowanych działań.

W tym celu opis zawiera co najmniej:

- różne etapy wytwarzania (włącznie z procesem oczyszczania) tak aby można było ocenić, czy proces będzie powtarzalny oraz ryzyko niepożądanych działań na produkty gotowe, takich jak skażenie mikrobiologiczne,
- w przypadku wytwarzania ciągłego, pełne szczegóły dotyczące środków zapobiegawczych podjętych w celu zapewnienia homogeniczności i spójność każdej partii produktu gotowego,
- wzmiankę o substancjach, które nie mogą być odzyskane w toku wytwarzania,
- szczegóły mieszania, wraz z ilościowymi danymi szczegółowymi wszystkich użytych substancji,
- określenie etapów wytwarzania, na których pobierane są próbki w celu przeprowadzenia badań kontrolnych podczas wytwarzania.

### C. WYTWARZANIE I KONTROLA MATERIAŁÓW WYJŚCIOWYCH

Do celów niniejszego ustępu wyrazy „materiały wyjściowe” oznacza wszystkie składniki użyte przy wytwarzaniu immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego. Pożywki używane przy produkcji substancji czynnej są uważane za jeden materiał wyjściowy.

W przypadku:

- substancji czynnej nie opisanej w *Farmakopei Europejskiej* lub w farmakopei Państwa Członkowskiego,
- lub
- substancji czynnej opisanej w *Farmakopei Europejskiej* lub w farmakopei Państwa Członkowskiego, jeżeli jest przygotowana za pomocą metody, która może pozostawić zanieczyszczenia, o których nie wspomniano w monografii w farmakopei i z którego to powodu monografia ta nie jest odpowiednia do tego,

aby można było odpowiednio kontrolować jakość substancji, która jest wytwarzana przez osobę inną niż składający wniosek, to ten ostatni może spowodować, aby szczegółowy opis metody wytwórczej, kontroli jakości podczas wytwarzania oraz atestacji procesu został przesłany bezpośrednio przez wytwórcę substancji czynnej do właściwych władz. W takim przypadku producent ten musi jednakże dostarczyć składającemu wniosek wszelkie dane, które ten ostatni będzie musiał posiadać, aby wziąć odpowiedzialność za produkt leczniczy. Producent potwierdza na piśmie składającemu wniosek, że zapewni spójność każdej partii i nie wprowadzi zmian do procesu produkcyjnego lub specyfikacji bez poinformowania o tym składającego wniosek. Dokumenty oraz szczegółowe dane popierające wnioski o taką zmianę muszą być dostarczone do właściwych władz.

Wszystkie szczegółowe dane i dokumenty dołączone do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, zgodnie z art. 12 ust. 3 lit. i) i j) oraz art. 13 ust. 1 zawierają wyniki badań odnoszących się do kontroli jakości wszystkich zastosowanych składników i są przedkładane zgodnie z następującymi przepisami.

## 1. Materiały wyjściowe wymienione w farmakopeach

Monografie *Farmakopei Europejskiej* mają zastosowanie do wszystkich substancji w niej występujących.

W odniesieniu do innych substancji, każde Państwo Członkowskie może wymagać przestrzegania ich własnych farmakopei narodowych w odniesieniu do produktów wytwarzanych na ich terytorium.

Składniki spełniające wymagania *Farmakopei Europejskiej* lub farmakopei jednego z Państw Członkowskich uważa się za wystarczająco zgodne z art. 12 ust. 3 lit. i). W takim przypadku opis metody analitycznej może być zastąpiony szczegółowym odniesieniem do danej farmakopei.

Odniesienie do farmakopei państw trzecich może być dozwolone w przypadkach, gdy materiał wyjściowy nie jest opisany ani w *Farmakopei Europejskiej* ani w farmakopei narodowej; w takim przypadku przedkładana jest monografia, do której załączane jest, w przypadku, gdy to niezbędne, jej tłumaczenie, za które składający wniosek jest odpowiedzialny.

Substancje barwiące, we wszystkich przypadkach, spełniają wymagania dyrektywy Rady 78/25/EWG.

Rutynowe badania przeprowadzane na każdej partii materiału wyjściowego muszą być zgodne z podanymi we wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Jeżeli zastosowano badania inne niż wspomniane w farmakopei, należy przedstawić dowód na to, że materiały wyjściowe spełniają wymogi jakości danej farmakopei.

W przypadkach, gdy specyfikacja lub inne przepisy zawarte w monografii *Farmakopei Europejskiej* lub farmakopei narodowej Państwa Członkowskiego jest niewystarczająca w celu zapewnienia jakości substancji, właściwe władze mogą wymagać od składającego wniosek o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, bardziej właściwych specyfikacji.

Właściwe władze zawiadamiają władze odpowiedzialne za daną farmakopeę. Składający wniosek o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dostarcza władzom tej farmakopei szczegóły stwierdzonej niewystarczalności oraz zastosowane dodatkowe specyfikacje.

W przypadkach, gdy materiał wyjściowy nie jest opisany ani w *Farmakopei Europejskiej* ani w żadnej innej farmakopei Państwa Członkowskiego, można zaakceptować zgodność z monografią farmakopei państwa trzeciego; w takich przypadkach składający wniosek musi przedłożyć kopię monografii, do której musi dołączyć, w przypadku, gdy to niezbędne, zatwierdzenie procedur badawczych zawartych w monografii oraz jej tłumaczenie. W odniesieniu do składników czynnych wykazuje się zdolność monografii do odpowiedniej kontroli ich jakości.

## 2. Materiały wyjściowe niewymienione w farmakopei

### 2.1. Materiały wyjściowe pochodzenia biologicznego

Opis podany jest w postaci monografii.

W każdym przypadku, gdy to możliwe, produkcja szczepionek opiera się na systemie partii materiału siewnego oraz na ustanowionych bankach komórek. Do wytwarzania immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych składających się z surowic, wskazuje się pochodzenie, ogólny stan zdrowia i stan immunologiczny zwierząt produkcyjnych; stosuje się określone zbiorniki materiałów źródłowych.

Pochodzenie i historia materiałów wyjściowych jest opisana i udokumentowana. W odniesieniu do materiałów wyjściowych modyfikowanych genetycznie informacje te zawierają szczegóły takie jak opis wyjściowych komórek lub szczepów, budowę wektora ekspresji (nazwę, pochodzenie, funkcję replikatora, wzmacniacz aktywatora oraz inne elementy regulacyjne), kontrolę sekwencji DNA lub RNA, wprowadzonych efektywnie, oligonukleotydowych sekwencji wektora plazmidu w komórkach, plazmidu zastosowanego do kotransfekcji, dodanych lub usuniętych genów, właściwości biologicznych końcowej budowy oraz wyrażonych genów, liczbę kopii oraz stabilność genetyczną.

Materiał siewny, włącznie z bankami komórek oraz surową surowicą dla wytwarzania antyserum, jest badany na identyczność oraz czynniki zewnątrzpochodne.

Podaje się informacje dotyczące wszystkich substancji pochodzenia biologicznego zastosowanych na którymkolwiek etapie procesu produkcyjnego. Informacje te zawierają:

- szczegóły dotyczące źródła materiałów,
- szczegóły wszystkich procesów, zastosowanych do oczyszczania i unieczynnienia, wraz z danymi dotyczącymi zatwierdzania tych procesów oraz kontroli podczas procesu,
- szczegóły wszystkich badań na skażenie, przeprowadzonych w każdej partii substancji.

W przypadku wykrycia lub podejrzenia obecności czynników zewnątrzpochodnych, odpowiedni materiał zostaje usunięty lub użyty w wyjątkowych okolicznościach tylko wtedy, gdy dalsze przetwarzanie zapewni jego wyeliminowanie i/lub unieczynnienie; należy wykazać wyeliminowanie i/lub unieczynnienie takich czynników zewnątrzpochodnych.

W przypadku korzystania z banków komórek, wykazuje się, że charakterystyka komórek nie uległa zmianie aż do najwyższego poziomu pasażowania zastosowanego w produkcji.

Dla żywych szczepionek atenuowanych podaje się dowody na stabilność charakterystyki atenuacji posiewu.

Gdy wymagane, przedstawia się próbki biologicznego materiału wyjściowego lub reagentów stosowanych w procedurach badawczych w celu umożliwienia właściwym władzom przeprowadzenie badań kontrolnych.

## 2.2. Materiał wyjściowy pochodzenia nie biologicznego

Opis materiału jest podany w postaci monografii przy zastosowaniu następujących pozycji:

- nazwa materiału wyjściowego spełniająca wymagania sekcji A pkt 2 jest uzupełniona wszystkimi nazwami handlowymi lub synonimami naukowymi,
- opis materiału wyjściowego, podany w formie podobnej do tej stosowanej w części opisowej *Farmakopei Europejskiej*,
- funkcja materiału wyjściowego,
- metody identyfikacji,
- czystość jest opisana w odniesieniu do całkowitej ilości dających się przewidzieć zanieczyszczeń, w szczególności tych, które mogą mieć szkodliwy wpływ oraz, gdy niezbędne, tych, które mając na uwadze mieszankę substancji, których wniosek dotyczy, mogłyby mieć niekorzystny wpływ na stabilność produktu leczniczego lub zniekształcić wyniki badań analitycznych. Przedstawia się krótki opis badań przeprowadzonych w celu ustalenia czystości każdej partii materiału wyjściowego,
- podaje się wszystkie specjalne środki ostrożności jakie są niezbędne podczas przechowywania materiału wyjściowego oraz, gdy niezbędne, dopuszczalny czas magazynowania.

## D. SPECJALNE ŚRODKI DOTYCZĄCE ZAPOBIEGANIA PRZENOSZENIA ZWIERZĘCEJ ENCEFALOPATII GĄBCZASTEJ

Składający wniosek musi udowodnić, że weterynaryjny produkt leczniczy został wyprodukowany zgodnie z wytycznymi opublikowanymi przez Komisję Europejską w tomie 7 jej publikacji „Zasady dotyczące produktów leczniczych we Wspólnocie Europejskiej” i ich uaktualnieniami, dotyczącymi zmniejszenia ryzyka przenoszenia czynników zwierzęcej encefalopatii gąbczastej poprzez weterynaryjne produkty lecznicze.

## E. BADANIA KONTROLNE PRZEPROWADZANE PODCZAS PROCESU PRODUKCJI

1. Szczegółowe dane i dokumenty towarzyszące wnioskowi o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zawierają zgodnie z art. 12 ust. 3 lit. i) oraz j), jak również z art. 13 ust. 1, szczegółowe dane odnoszące się do badań kontrolnych, które są wykonywane na produktach pośrednich w celu zapewnienia spójności procesu produkcji oraz produktu gotowego.

2. W odniesieniu do unieczynnionych lub poddanych detoksyfikacji szczepionek, unieczynnienie lub detoksyfikacja badane są podczas każdego ciągu wytwórczego niezwłocznie po procesie unieczynnienia lub detoksyfikacji.

#### F. BADANIA KONTROLNE PRODUKTU GOTOWEGO

Szczegółowe dane i dokumenty towarzyszące wnioskowi o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zawierają na podstawie art. 12 ust. 3 lit. i) oraz j), jak również art. 13 ust. 1, szczegółowe dane odnoszące się do badań kontrolnych produktu gotowego. W przypadku gdy istnieją odpowiednie monografie, jeżeli stosuje się procedury badań i limity inne niż podane w monografiach *Farmakopei Europejskiej*, lub jeżeli to nie wystarczy, w narodowej farmakopei jednego z Państw Członkowskich, wymagane jest dostarczenie dowodu na to, że produkt gotowy, w przypadku przeprowadzenia badań zgodnie z tymi monografiami, sprostałby wymaganiom farmakopei dla danej postaci farmaceutycznej. Wniosek o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wyszczególnia te badania, które są przeprowadzane na reprezentatywnych próbkach z każdej partii produktu gotowego. Podawana jest częstotliwość badań, które nie są przeprowadzane w odniesieniu do każdej partii. Wskazuje się limity zwalniania.

##### 1. Ogólna charakterystyka produktu gotowego

Niektóre badania cech ogólnych produktu dołączane są do badań produktu gotowego, nawet, jeżeli zostały przeprowadzone w trakcie procesu produkcyjnego.

Badania te odnoszą się, gdy ma to zastosowanie, do kontroli średniej masy i maksymalnych odchyień, do badań mechanicznych, fizycznych, chemicznych lub mikrobiologicznych, charakterystyk fizycznych takich jak gęstość, pH, współczynnik załamania światła itd. Składający wniosek, w każdym szczególnym przypadku, wyszczególnia dla każdej z tych charakterystyk specyfikacje z odpowiednimi poziomami ufności.

##### 2. Identyfikacja i analiza substancji czynnej (czynnych)

W stosunku do wszystkich badań podaje się wystarczająco ściśle określony opis technik analitycznych dla produktu gotowego tak, aby można je było łatwo powtórzyć.

Próby aktywności biologicznej substancji czynnej (czynnych) przeprowadza się albo na reprezentatywnych próbkach z partii towaru lub na pewnej ilości jednostek dawkowania analizowanych indywidualnie.

W razie potrzeby wykonuje się szczegółowe badanie identyfikacyjne.

W niektórych wyjątkowych przypadkach, w szczególności złożonych mieszanek, w których analiza substancji czynnych, których jest bardzo dużo, albo które występują w bardzo niewielkich ilościach, powodowałyby konieczność zastosowania skomplikowanych, trudnych do przeprowadzenia badań w odniesieniu do każdej partii, próby jednej lub więcej substancji czynnych w produkcie gotowym mogą zostać pominięte, jednakże pod warunkiem że takie próby są przeprowadzane na etapach pośrednich procesu produkcyjnego, oraz najpóźniej jak to możliwe. To rozluźnienie nie może zostać rozszerzone na charakterystykę danych substancji. Ta uproszczona metoda uzupełniona jest metodą oceny ilościowej, pozwalającą właściwym władzom na stwierdzenie zgodności immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego z jego formułą potwierdzoną po wprowadzeniu go do obrotu.

##### 3. Identyfikacja i analiza adjuwantów

W przypadku istnienia procedur badawczych należy potwierdzić w produkcie gotowym ilość i rodzaj adjuwantów i ich składników.

##### 4. Identyfikacja i analiza składników zaródek

W stopniu, w jakim to niezbędne zaródek(i) podlegają, co najmniej badaniom identyfikacyjnym.

Proponowane procedury badawcze służące do identyfikacji substancji barwiących muszą pozwalać na sprawdzenie, czy takie środki są dopuszczone na mocy dyrektywy 78/25/EWG.

Obowiązkowe jest badanie dotyczące dolnego oraz górnego limitu czynników konserwujących oraz badanie górnego limitu dla każdego innego składnika zaróbki, który może spowodować wzrost możliwości wystąpienia działań niepożądanych.

##### 5. Badania bezpieczeństwa

Oprócz wyników badań przedstawionych zgodnie z częścią 7 niniejszego Załącznika, przedkłada się szczegółowe dane badań bezpieczeństwa. Badania te są badaniami nad przedawkowaniem, przeprowadzonymi, na co najmniej jednym z najbardziej wrażliwych gatunków docelowych oraz co najmniej w odniesieniu do zalecanej drogi podawania stwarzającej największe ryzyko.



**6. Badania na sterylność i czystość**

W zależności od rodzaju immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego, metody i warunków produkcji przeprowadza się odpowiednie badania w celu wykazania braku skażenia czynnikami zewnątrzpocho-dnymi lub innymi substancjami.

**7. Unieczynnienie**

W przypadku, gdy stosowne, przeprowadza się, w celu potwierdzenia unieczynnienia, badanie produktu w końcowym pojemniku.

**8. Wilgotność resztkowa**

W każdej partii liofilizowanego produktu przeprowadza się badania na wilgotność resztkową.

**9. Spójność każdej partii**

W celu zapewnienia, że skuteczność produktu jest odtwarzalna w każdej partii, oraz w celu wykazania zgodności ze specyfikacjami, przeprowadza się na każdej końcowej masie lub każdej końcowej partii produktu gotowego badania na siłę działania, za pomocą metod *in vitro* oraz *in vivo*, włączając, gdy dostępne, właściwe materiały referencyjne, stosując odpowiednie poziomy ufności; w wyjątkowych przypadkach badanie siły dzia-łania można przeprowadzić na etapach pośrednich jednak możliwie najpóźniej w procesie wytwórczym.

**G. BADANIA STABILNOŚCI**

Szczegółowe dane i dokumenty towarzyszące wnioskowi o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zgodnie z art. 12 ust. 3 lit. f) oraz i) są przedkładane zgodnie z następującymi wymogami.

Podaje się opis podjętych badań, dzięki którym określono, proponowany przez składającego wniosek, okres ważno-ści. Badania te są zawsze badaniami w czasie rzeczywistym; są przeprowadzane na wystarczającej ilości partii, wypro-dukowanych zgodnie z opisanym procesem produkcyjnym oraz na produktach przechowywanych w końcowych pojemnikach (pojemniku); badania te obejmują badania stabilności biologicznej oraz fizykochemicznej.

Wnioski zawierają wyniki analiz uzasadniających proponowany okres ważności w proponowanych warunkach przechowywania.

W przypadku, gdy produkt jest podawany w paszy podaje się informację dotyczącą okresu ważności produktu na różnych etapach mieszania, gdy miesza się zgodnie z zalecaną instrukcją.

W przypadku, gdy produkt gotowy wymaga odtworzenia przed podaniem, wymagane jest podanie okresu ważności produktu odtworzonego zgodnie z zaleceniami. Przedstawia się dane popierające okres ważności odtworzonego pro-dukту.

**CZĘŚĆ 7****Badanie bezpieczeństwa****A. WPROWADZENIE**

1. Badania bezpieczeństwa wykazują potencjalne ryzyko ze strony immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego, które może wystąpić w proponowanych warunkach przy zastosowaniu u zwierząt: jest ono oce-niane w odniesieniu do potencjalnych korzyści produktu.

W przypadku, gdy immunologiczny weterynaryjny produkt leczniczy składa się z żywych organizmów, w szczególności takich, które mogą być rozsiewane przez zaszczepione zwierzęta, należy ocenić potencjalne ryzyko dla zwierząt nieszczepionych pochodzących od tego samego gatunku lub innego gatunku wystawio-nego na potencjalne ryzyko.

2. Szczegółowe dane i dokumenty towarzyszące wnioskowi o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na pod-stawie art. 12 ust. 3 lit. j) oraz art. 13 ust. 1 są przedkładane zgodnie z wymogami sekcji B.
3. Państwa Członkowskie zapewniają, aby badania laboratoryjne były przeprowadzone zgodnie z przepisami odnoszącymi się do dobrej praktyki laboratoryjnej ustanowionej w dyrektywie Rady 87/18/EWG oraz w dyrek-tywie 88/ 320/EWG.

**B. WYMAGANIA OGÓLNE**

1. Badania dotyczące bezpieczeństwa wykonuje się na gatunkach docelowych.
2. Dawka, która ma być zastosowana zawiera taką ilość produktu zalecanego do zastosowania i zawierającego maksymalne miano roztworu lub siłę działania, której dotyczy przedkładany wniosek.
3. Próbką użyta do badania bezpieczeństwa jest pobrana z partii wyprodukowanej zgodnie z procesem produkcyjnym opisanym we wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

**C. BADANIA LABORATORYJNE****1. Bezpieczeństwo podania jednej dawki**

Immunologiczny weterynaryjny produkt leczniczy jest podawany w zalecanej dawce i każdą zalecaną drogą podawania zwierzętom z każdego gatunku i kategorii dla których jest przeznaczony, włączając w to zwierzęta w minimalnym wieku podawania. Zwierzęta są obserwowane i badane po względem objawów reakcji systemowych oraz miejscowych. W przypadku, gdy wskazane, badania te obejmują szczegółowe, pośmiertne makroskopowe i mikroskopowe badania miejsca wstrzyknięcia. Zapisuje się wszystkie obiektywne kryteria, takie jak temperaturę w odbycie oraz pomiary wydajności produkcyjnej.

Zwierzęta obserwuje się i bada do czasu, gdy wystąpienia reakcji nie są już spodziewane, ale we wszystkich przypadkach okres obserwacji i badania trwa co najmniej 14 dni po podaniu.

**2. Bezpieczeństwo jednorazowego przedawkowania**

Jedną nadmierną dawkę immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego podaje się każdą drogą podawania zwierzętom z najbardziej wrażliwych kategorii gatunków docelowych. Zwierzęta są obserwowane i badane w kierunku objawów reakcji systemowych oraz miejscowych. Zapisuje się wszystkie obiektywne kryteria, takie jak temperaturę w odbycie oraz pomiary osiągnięć.

Okres obserwacji i badania zwierząt trwa, co najmniej 14 dni po podaniu.

**3. Bezpieczeństwo powtórnego podania jednej dawki**

Powtórne podanie jednej dawki może być wymagane w celu wykazania działań niepożądanych spowodowanych takim podaniem. Te badania przeprowadza się u najbardziej wrażliwych kategorii gatunków docelowych, stosując polecaną drogę podawania.

Zwierzęta są obserwowane i badane w kierunku objawów reakcji systemowych oraz miejscowych, przez co najmniej 14 dni od podania. Zapisuje się wszystkie obiektywne kryteria, takie jak temperaturę w odbycie oraz pomiary wydajności produkcyjnej.

**4. Badanie wydajności reprodukcyjnej**

Badanie wydajności reprodukcyjnej jest brane pod uwagę w przypadku, gdy dane sugerują, że materiał wyjściowy, od którego pochodzi produkt może być potencjalnym wskaźnikiem ryzyka. Wydajność reprodukcyjna osobników męskich, oraz nieciążarnych i ciężarnych osobników żeńskich są badane za pomocą zalecanej dawki i każdej zalecanej drogi podawania. Dodatkowo należy badać działanie szkodliwe dotyczące potomstwa jak również wpływ teratogeniczny i aborcyjny.

Badania te mogą być częścią, opisanych w ust. 1, badań dotyczących bezpieczeństwa.

**5. Badanie funkcji immunologicznych**

W przypadku, gdy immunologiczny weterynaryjny produkt leczniczy może mieć niepożądany wpływ na reakcję immunologiczną ze strony szczepionego zwierzęcia lub jego potomka przeprowadza się odpowiednie badania funkcji immunologicznych.

**6. Specjalne wymagania w stosunku do żywych szczepionek:****6.1. Rozprzestrzenianie się szczepu szczepionki**

Przenoszenie szczepu szczepionki od zwierzęcia szczepionego na nie szczepione zwierzęta docelowe bada się stosując zalecane drogi podawania, które mogą brać udział w przenoszeniu. Poza tym niezbędne może być sprawdzenie przenoszenia na gatunki nie będące gatunkami docelowymi, które mogą być bardzo podatne na żywe szczepy szczepionki.

#### 6.2. Rozsiewanie w szczepionym zwierzęciu

Stolce, mocz, mleko, jaja, wydzielina z nosa, ustna oraz inne wydzieliny są badane na obecność organizmów. Ponadto, mogą być wymagane badania dotyczące rozsiewania się szczepów szczepionki w ciele zwierzęcia, ze szczególną uwagą poświęconą miejscom narażonym szczególnie na rozmnażanie się organizmów. Badania te muszą być podjęte w przypadkach żywych szczepionek przeznaczonych dla ustalonych odzwierzęcych chorób typu zoonozy u zwierząt produkujących żywność.

#### 6.3. Odwrócenie zjadliwości szczepionek atenuowanych

Odwrócenie zjadliwości szczepionek atenuowanych jest badane na materiale z poziomu pasażowania, który jest najmniej osłabiony, między posiewem głównym a produktem gotowym. Szczepienie wstępne jest przeprowadzane drogą zalecaną dla podawania, która może najprawdopodobniej prowadzić do odwrócenia zjadliwości. Podejmuje się, co najmniej pięć seryjnych pasażów przez zwierzęta z gatunku docelowego. Jeżeli jest to technicznie niemożliwe, z powodu, że organizm nie może się odpowiednio replikować, wykonuje się, tak wiele pasażów jak możliwe na gatunkach docelowych. Gdy to konieczne można dokonać rozmnażania organizmów *in vitro* między pasażami *in vivo*. Pasażowania dokonuje się na drodze podawania, która może najprawdopodobniej prowadzić do odwrócenia zjadliwości.

#### 6.4. Właściwości biologiczne szczepu szczepionki

W celu ustalenia, tak dokładnie, jak tylko możliwe, wewnętrznych biologicznych właściwości szczepu szczepionki (np. neurotropizmu), niezbędne może być przeprowadzenie innych badań.

#### 6.5. Rekombinacja lub genomiczny reasortyment szczepów

Przeprowadza się dyskusję na temat możliwości rekombinacji genomicznego reasortymentu szczepów polowych lub innych.

### 7. Badanie pozostałości

W odniesieniu do weterynaryjnych immunologicznych produktów leczniczych nie istnieje z zasady konieczność przeprowadzania badań pozostałości. Jednakże w przypadku gdy do wytwarzania immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych używa się adjuwantów i/lub konserwantów, należy brać pod uwagę możliwość występowania jakichkolwiek pozostałości w środkach spożywczych. Gdy niezbędne, bada się skutki takich pozostałości. Ponadto, w przypadku żywej szczepionki stosowanej w chorobach odzwierzęcych (zoonoza), może być wymagane, poza badaniami określonymi w ust. 6.2, określenie obecności pozostałości w miejscu wstrzyknięcia.

Podaje się propozycję okresu wycofania i dyskutuje jego stosowność w odniesieniu do wszystkich podjętych badań nad pozostałościami.

### 8. Interakcje

Wykazuje się znane interakcje z innymi produktami.

#### D. BADANIA TERENOWE

Chyba że uzasadniono, wyniki badań laboratoryjnych są uzupełniane danymi popierającymi z badań terenowych.

#### E. EKOTOKSYCZNOŚĆ

Celem badania ekotoksyczności immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego jest oszacowanie potencjalnie szkodliwych skutków w stosunku do środowiska naturalnego, które mogą zostać spowodowane przez zastosowanie tego produktu oraz rozpoznanie wszystkich środków zapobiegawczych, które mogą być niezbędne w celu zmniejszenia takiego ryzyka.

Ocena ekotoksyczności jest obowiązkowa dla każdego wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu immunologicznym weterynaryjnym produktem leczniczym, innego niż wnioski przedłożone zgodnie z art. 12 ust. 3 lit. j) oraz art. 13 ust. 1.

Ocena jest przeprowadzana z zasady w dwóch fazach.

Pierwsza faza oceny jest przeprowadzana zawsze: badający ocenia potencjalny zakres wpływu na środowisko naturalne produktu, jego substancji czynnych lub istotnych metabolitów biorąc pod uwagę:

— gatunki docelowe oraz proponowany wzór stosowania (na przykład, leczenie masowe lub leczenie pojedynczych zwierząt),

- metodę podawania, w szczególności przypuszczalny zasięg, w którym produkt wejdzie bezpośrednio do systemu środowiskowego,
- możliwą ekskrecję produktu, jego substancji czynnych lub istotnych metabolitów do środowiska przez leczone zwierzęta; jego trwałość w takich ekskrecjach,
- utylizacja niewykorzystanego produktu lub jego odpadów.

W przypadku, gdy wnioski z pierwszej fazy wskazują na możliwość oddziaływania produktu na środowisko naturalne, składający wniosek przechodzi do drugiej fazy i ocenia potencjalną ekotoksyczność produktu. W tym celu powinien wziąć pod uwagę zakres i czas, w jakim produkt będzie oddziaływał na środowisko naturalne oraz dostępne informacje dotyczące właściwości fizycznych/chemicznych, farmakologicznych i/lub toksykologicznych związku, który został uzyskany podczas przeprowadzania innych badań i badań wymaganych przez niniejszą dyrektywę. W przypadku gdy niezbędne, przeprowadza się dalsze badania dotyczące skutków powodowanych przez ten produkt (głębi, wodę, powietrze, systemy wodne, organizmy, które nie są organizmami docelowymi).

Te dalsze badania są wykonywane, zgodnie z Protokołami badań ustanowionymi w załączniku V dyrektywy Rady 67/548/EWG lub gdzie punkt końcowy nie jest odpowiednio objęty tymi Protokołami, zgodnie z innymi uznanymi międzynarodowo Protokołami dotyczącymi immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych i/lub substancji czynnych i/lub wydalanych metabolitów. Liczba i rodzaje badań oraz kryteria ich oceny opierają na stanie wiedzy naukowej w momencie przedkładania wniosku.

## CZĘŚĆ 8

### Próby dotyczące skuteczności

#### A. WPROWADZENIE

1. Celem prób opisanych w niniejszej części jest wykazanie lub potwierdzenie skuteczności immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego. Wszystkie twierdzenia składającego wniosek odnoszące się do właściwości, skutków i zastosowania produktu są w pełni poparte wynikami szczegółowych prób zawartych we wniosku o wyrażenie zgody na dopuszczenie do obrotu.
2. Szczegółowe dane i dokumenty towarzyszące wnioskowi o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na podstawie art. 12 ust. 3 lit. j) oraz z art. 13 ust. 1 są przedkładane zgodnie z przepisami podanymi poniżej.
3. Wszystkie kliniczne próby weterynaryjne przeprowadza się zgodnie ze szczegółowym Protokołem prób, który jest zarejestrowany na piśmie przed ich rozpoczęciem. Dobro zwierząt użytych do prób podlega nadzorowi weterynaryjnemu i jest brane pod uwagę podczas opracowywania każdego Protokołu z prób i podczas całego okresu prowadzenia prób.

Wymagane są ustanowione wstępnie, pisemne, systematyczne procedury dotyczące organizacji, przeprowadzenia, zbierania danych, dokumentacji oraz weryfikacji prób klinicznych.

4. Przed rozpoczęciem jakiegokolwiek próby należy uzyskać i udokumentować zgodę właściciela zwierząt, które będą użyte w próbie. Właściciel zwierząt jest w szczególności informowany na piśmie o konsekwencjach wynikających z wzięcia udziału w próbie dotyczących późniejszego usunięcia leczonych zwierząt lub pobierania środków spożywczych od leczonych zwierząt. Do dokumentacji z prób dołącza się kopię tego powiadomienia, kontrasygnowaną i datowaną przez właściciela zwierząt.
5. Jeżeli próba nie jest przeprowadzana ze ślepą próbą to, przez analogię do oznaczania formuł przewidzianych do stosowania w weterynaryjnych próbach klinicznych obowiązują przepisy art. 58, 59 oraz 60 dotyczące etykietowania weterynaryjnych produktów leczniczych. We wszystkich przypadkach na nalepkach znajdują się naniesione w sposób wyraźny i nieusuwalny wyrazy „do stosowania jedynie w weterynaryjnych próbach klinicznych”.

#### B. WYMAGANIA OGÓLNE

1. Wybór szczepów szczepionki uzasadnia się na podstawie danych epizootycznych.
2. Przeprowadzane w laboratorium próby dotyczące skuteczności są próbami kontrolowanymi, obejmującymi także nie leczone zwierzęta kontrolne.

Próby te są z zasady poparte próbami przeprowadzonymi w warunkach terenowych, obejmującymi także nie leczone zwierzęta kontrolne.

Wszystkie próby są opisane na tyle szczegółowo, aby mogły zostać powtórzone podczas prób kontrolnych przeprowadzonych na wniosek właściwych władz. Badający przedstawia zatwierdzenie wszystkich zastosowanych technik. Wszystkie wyniki są przedstawiane możliwie najdokładniej.

Zgłasza się wszystkie wyniki bez względu na to czy są korzystne czy niekorzystne.

3. Skuteczność immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego jest przedstawiana w odniesieniu do każdej kategorii każdego gatunku proponowanego do szczepienia, każdą zalecaną drogą podawania oraz stosując proponowany schemat podawania. Należy właściwie ocenić wpływ przeciwciał nabytych na drodze pasywnej lub pochodzących od matki na skuteczność szczepionki. Każde twierdzenie dotyczące rozpoczęcia i okresu trwania ochrony jest poparte danymi z tych prób.
4. Wykazuje się skuteczność każdego składnika wielwartościowych oraz łączonych immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych. W przypadku gdy produkt jest przewidziany do podawania w połączeniu z lub w tym samym czasie, co inny weterynaryjny produkt leczniczy, wykazuje się ich zgodność.
5. W każdym przypadku, gdy produkt stanowi część schematu szczepienia zalecanego przez składającego wniosek, wykazuje się, jako całość, skutek pierwotny lub pobudzający albo wpływ produktu na skuteczność schematu.
6. Zastosowana dawka jest tą samą ilością produktu, jaką zalecono do stosowania, i zawiera minimalne miano roztworu lub siłę działania, dla której wniosek został złożony.
7. Próbkę użyte do prób nad skutecznością są pobierane z serii wyprodukowanej (wyprodukowanych) zgodnie z procesem produkcyjnym, opisanym we wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.
8. Dla diagnostycznych immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych podawanych zwierzętom, składający wniosek wskazuje, w jaki sposób należy interpretować reakcje na ten produkt.

#### C. PRÓBY LABORATORYJNE

1. Wykazanie skuteczności przeprowadza się z zasady w dobrze kontrolowanych warunkach laboratoryjnych za pomocą prowokacji po podaniu zwierzęciu docelowemu immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego w zalecanych warunkach zastosowania. W możliwie największym stopniu, warunki, w jakich przeprowadza się prowokację powinny naśladować naturalne warunki dla zakażenia, na przykład, w odniesieniu do ilości organizmów prowokujących oraz drogi podawania prowokacji.
2. Jeżeli możliwe, wyszczególnia się i dokumentuje mechanizmy odpornościowe (przenoszone przez komórki / humoralne, miejscowe / ogólne klasy immunoglobuliny) występujące po podaniu zwierzęciu docelowemu, zalecaną drogą podawania, immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego.

#### D. PRÓBY TERENOWE

1. O ile nie uzasadniono inaczej, wyniki badań laboratoryjnych są popierane danymi z badań terenowych.
2. W przypadku, gdy próby laboratoryjne nie uzasadniają skuteczności można zaakceptować, jako jedyne, rezultaty prób terenowych.

### CZĘŚĆ 9

#### **Szczegółowe dane i dokumenty dotyczące badań nad bezpieczeństwem oraz prób nad skutecznością immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych**

##### A. WPROWADZENIE

Jak w przypadku każdej pracy naukowej, dokumentacja dotycząca badań nad bezpieczeństwem i skutecznością zawiera wprowadzenie określające podmiot i wskazuje badania przeprowadzone zgodnie z częściami 7 oraz 8, jak również streszczenie z odniesieniami do opublikowanej literatury. Należy wskazać i przedyskutować pominięcie jakichkolwiek badań lub prób wymienionych w części 7 oraz 8.

##### B. BADANIA LABORATORYJNE

W stosunku do wszystkich badań przedkłada się:

1. streszczenie;
2. nazwę jednostki przeprowadzającej badania;



3. szczegółowy Protokół eksperymentalny opisujący metody, zastosowaną aparaturę i materiały, szczegóły, takie jak gatunki, hodowla lub rasa zwierząt, kategorie zwierząt, gdzie zostały nabyte, ich identyfikację i liczbę, warunki, w jakich były przetrzymywane i karmione (stwierdzając między innymi czy były wolne od jakichkolwiek specyficznych patogenów i/lub wyszczególnionych przeciwciał, rodzaj oraz ilość jakichkolwiek dodatków zawartych w paszy), dawkę, drogę, schemat i daty podawania, opis zastosowanych metod statystycznych;
4. w odniesieniu do zwierząt kontrolnych, czy otrzymywały placebo, czy też nie były leczone;
5. wszystkie obserwacje ogólne i indywidualne oraz uzyskane wyniki (ze średnimi lub odchyleniami standardowymi), bez względu na to czy korzystne czy niekorzystne. Dane są opisywane na tyle dokładnie, aby pozwalały na ocenę krytyczną wyników, niezależnie od ich interpretacji przez autora. Dane są przedstawiane w formie tabelarycznej. W celu wyjaśnienia i zilustrowania wyniki mogą być uzupełnione kopiami nagrań, fotomikrografami itd.;
6. rodzaj, częstotliwość oraz czas trwania zaobserwowanych działań ubocznych;
7. liczbę zwierząt wycofanych z badań przed czasem i powody tego wycofania;
8. w przypadku gdy wymagana przez program badawczy, statystyczną analizę wyników oraz odchylenie danych;
9. wystąpienie oraz przebieg każdej równoczesnej choroby;
10. wszystkie szczegóły dotyczące produktów leczniczych (poza tymi, których badanie dotyczy), podanie których było potrzebne podczas przeprowadzania badania;
11. obiektywną dyskusję nad uzyskanymi wynikami prowadzącą do wniosków dotyczących bezpieczeństwa oraz skuteczności produktu.

#### C. BADANIA TERENOWE

Szczegółowe dane dotyczące badań terenowych są wystarczająco szczegółowe, aby pozwolić na obiektywną ocenę. Zawierają one:

1. streszczenie;
2. nazwę, adres, funkcję i kwalifikacje odpowiedzialnego badającego;
3. miejsce oraz datę podania; nazwisko i adres właściciela zwierzęcia (zwierząt);
4. szczegóły Protokołu z prób podając opis zastosowanych metod, aparatury i materiałów, szczegóły, takie jak drogę podawania, schemat podawania, dawkę, kategorie zwierząt, czas trwania obserwacji, odczyn serologiczny i inne badania przeprowadzone na zwierzętach po podaniu;
5. w przypadku zwierząt kontrolnych, czy otrzymywały placebo, czy nie otrzymywały leczenia;
6. identyfikację zwierząt leczonych i kontrolnych (zbiorcza lub indywidualna) taką jak gatunek, hodowla lub rasa, wiek, waga, płeć, stan fizjologiczny;
7. krótki opis metody hodowli i karmienia, podając rodzaj i ilości wszelkich dodatków zawartych w paszy;
8. wszystkie szczegółowe dane wynikające z obserwacji, wydajności produkcyjnej i wyników (ze średnimi lub odchyleniami standardowymi); w przypadku wykonywania badań i pomiarów na indywidualnych osobnikach należy wykazać indywidualne dane;
9. wszystkie obserwacje i wyniki badań, bez względu na to czy są one korzystne czy niekorzystne, z pełnym oświadczeniem dotyczącym obserwacji i wyników z obiektywnych badań aktywności, wymaganych dla oceny produktu; wyszczególnia się zastosowane techniki oraz wyjaśnia znaczenie każdego odchylenia w wynikach;
10. wpływ na wydajność produkcyjną zwierząt (np. składanie jaj, produkcję mleczną, wydajność reprodukcyjną);
11. liczbę zwierząt wycofanych z badań przed czasem i powody tego wycofania;
12. rodzaj, częstotliwość oraz czas trwania zaobserwowanych działań niepożądanych;
13. wystąpienie oraz przebieg każdej równoczesnej choroby;

14. wszystkie szczegóły dotyczące produktów leczniczych (poza tymi, których badanie dotyczy), które podano albo przed lub równocześnie z produktem badanym lub podczas okresu obserwacyjnego; szczegóły jakichkolwiek zaobserwowanych interakcji;
15. obiektywną dyskusję na temat uzyskanych wyników prowadzącą do wysunięcia wniosków dotyczących bezpieczeństwa oraz skuteczności produktu.

#### D. WNIOSKI OGÓLNE

Podaje się wszystkie wnioski ogólne, dotyczące wyników badań i prób przeprowadzonych zgodnie z częścią 7 oraz 8. Zawierają one wszystkie obiektywne dyskusje na temat wszystkich uzyskanych wyników i prowadzą do wniosków dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego.

#### E. ODNIESIENIA BIBLIOGRAFICZNE

Odniesienia bibliograficzne cytowane w streszczeniu wspomnianym w sekcji A są szczegółowo wykazywane.

---

## ZAŁĄCZNIK II

## CZĘŚĆ A

**Uchylone dyrektywy oraz ich kolejne zmiany  
(określone w art. 96)**

Dyrektywa Rady 81/851/EWG (Dz.U. L 317 z 6.11.1981, str. 1)  
 Dyrektywa Rady 90/676/EWG (Dz.U. L 373 z 31.12.1990, str. 15)  
 Dyrektywa Rady 90/677/EWG (Dz.U. L 373 z 31.12.1990, str. 26)  
 Dyrektywa Rady 92/74/EWG (Dz.U. L 297 z 13.10.1992, str. 12)  
 Dyrektywa Rady 93/40/EWG (Dz.U. L 214 z 24.8.1993, str. 31)  
 Dyrektywa Komisji 2000/37/WE (Dz.U. L 139 z 10.6.2000, str. 25)  
 Dyrektywa Rady 81/852/EWG (Dz.U. L 317 z 6.11.1981, str. 16)  
 Dyrektywa Rady 87/20/EWG (Dz.U. L 15 z 17.1.1987, str. 34)  
 Dyrektywa Rady 92/18/EWG (Dz.U. L 97 z 10.4.1992, str. 1)  
 Dyrektywa Rady 93/40/EWG  
 Dyrektywa Komisji 1999/104/WE (Dz.U. L 3 z 6.1.2000, str. 18)

## CZĘŚĆ B

**Terminy transpozycji do prawa krajowego  
(określone w art. 96)**

Dyrektywa	Data transpozycji
Dyrektywa 81/851/EWG	dnia 9 października 1983 r.
Dyrektywa 81/852/EWG	dnia 9 października 1983 r.
Dyrektywa 87/20/EWG	dnia 1 lipca 1987 r.
Dyrektywa 90/676/EWG	dnia 1 stycznia 1992 r.
Dyrektywa 90/677/EWG	dnia 20 marca 1993 r.
Dyrektywa 92/18/EWG	dnia 1 kwietnia 1993 r.
Dyrektywa 92/74/EWG	dnia 31 grudnia 1993 r.
Dyrektywa 93/40/EWG	dnia 1 stycznia 1995 r.
	dnia 1 stycznia 1998 r. (art. 1.7)
Dyrektywa 1999/104/WE	dnia 1 stycznia 2000 r.
Dyrektywa 2000/37/WE	dnia 5 grudnia 2001 r.

## ZAŁĄCZNIK III

## TABELA KORELACJI

Niniejsza dyrektywa	Dyrektywa 65/65/EWG	Dyrektywa 81/851/EWG	Dyrektywa 81/852/EWG	Dyrektywa 90/677/EWG	Dyrektywa 92/74/EWG
art. 1 pkt 1 i 2	art. 1 pkt 1 i 2	art. 1 ust. 1			
art. 1 pkt 3		art. 1 ust. 2 tiret drugie			
art. 1 pkt 4	art. 1 pkt 3	art. 1 ust. 1			
art. 1 pkt. 5 i 6		art. 1 ust. 2 tiret trzecie i czwarte			
art. 1 pkt 7				art. 1 ust. 2	
art. 1 pkt 8					art. 1
art. 1 pkt 9		art. 5 pkt 8 akapit trzeci			
art. 1 pkt. 10-16		art. 42b akapit pierwszy			
art. 1 pkt. 17		art. 50a ust. 1 akapit drugi			
art. 1 pkt 18		art. 16 ust. 1			
art. 1 pkt 19		art. 18 ust. 1 przypis			
art. 2		art. 2 ust. 1			
art. 3 pkt 1 akapit pierwszy		art. 2 ust. 2 tiret pierwsze			
art. 3 pkt 1 akapit drugi		art. 2 ust. 3			
art. 3 pkt 2				art. 1 ust. 3	
art. 3 pkt 3 i 4	art. 1 pkt 4 i 5 oraz art. 2 ust. 3	art. 1 ust. 1			
art. 3 pkt 5		art. 2 ust. 2 tiret trzecie			
art. 3 pkt 6		art. 1 pkt 4			
art. 4 pkt 1				art. 1 ust. 4	
art. 4 pkt 2		art. 3			
art. 5		art. 4 ust. 1 akapit pierwszy			

Niniejsza dyrektywa	Dyrektywa 65/65/EWG	Dyrektywa 81/851/EWG	Dyrektywa 81/852/EWG	Dyrektywa 90/677/EWG	Dyrektywa 92/74/EWG
art. 6		art. 4 ust. 2 akapit pierwszy			
art. 7		art. 4 ust. 1 akapit drugi			
art. 8		art. 4 ust. 1 akapit trzeci			
art. 9		art. 4 ust. 3 akapit pierwszy			
art. 10 ust. 1 i 2 akapit pierwszy i drugi		art. 4 ust. 4 akapit pierwszy i drugi			
art. 10 ust. 2 akapit trzeci					art. 2 ust. 1 akapit drugi
art. 11		art. 4 ust. 4 akapit trzeci			
art. 12 ust. 1		art. 5 akapit pierwszy			
art. 12 ust. 2		art. 5 akapit drugi			
art. 12 ust. 3 lit. a)—i)		art. 5 pkt. 1—9 akapit trzeci	art. 1 akapit pierwszy		
art. 12 ust. 3 lit. j)		art. 5 akapit trzeci pkt 10 akapit pierwszy			
art. 12 ust. 3 lit. k)—n)		art. 5 pkt. 11—14 akapit trzeci			
art. 13 ust. 1		art. 5 akapit trzeci pkt 10 akapit drugi			
art. 13 ust. 2			art. 1 akapit drugi		
art. 14		art. 5a			
art. 15 ust. 1		art. 6			
art. 15 ust. 2 i 3		art. 7			
art. 16				art. 6	
art. 17 ust. 1				art. 7 ust. 1	
art. 17 ust. 2				art. 7 ust. 3	
art. 17 ust. 3				art. 4 akapit drugi	
art. 18				art. 8	
art. 19				art. 9	
art. 20 akapit pierwszy					art. 2 ust. 3



Niniejsza dyrektywa	Dyrektywa 65/65/EWG	Dyrektywa 81/851/EWG	Dyrektywa 81/852/EWG	Dyrektywa 90/677/EWG	Dyrektywa 92/74/EWG
art. 20 akapit drugi					art. 9
art. 21		art. 8			
art. 22		art. 8a			
art. 23		art. 9			
art. 24		art. 10			
art. 25		art. 5b			
art. 26 ust. 1 i 2		art. 12			
art. 26 ust. 3		art. 15 ust. 2			
art. 27 ust. 1		art. 14 ust. 1 akapit pierwszy			
art. 27 ust. 2		art. 14 ust. 1 akapit drugi			
art. 27 ust. 3		art. 14 ust. 2			
art. 27 ust. 4 i 5		art. 14 ust. 3 i 4			
art. 28		art. 15 ust. 1			
art. 29		art. 13			
art. 30		art. 11			
art. 31 ust. 1		art. 16 ust. 1			
art. 31 ust. 2		art. 16 ust. 2	art. 2		
art. 31 ust. 3		art. 16 ust. 3			
art. 32 ust. 1		art. 17 ust. 3			
art. 32 ust. 2		art. 17 ust. 1			
art. 32 ust. 3		art. 17 ust. 2			
art. 32 ust. 4		art. 17 ust. 4			
art. 33		art. 18			
art. 34		art. 19			
art. 35		art. 20			
art. 36		art. 21			
art. 37		art. 22 ust. 1			

Niniejsza dyrektywa	Dyrektywa 65/65/EWG	Dyrektywa 81/851/EWG	Dyrektywa 81/852/EWG	Dyrektywa 90/677/EWG	Dyrektywa 92/74/EWG
art. 38		art. 22 ust. 2, 3 i 4			
art. 39		art. 23			
art. 40		art. 23a			
art. 41		art. 23b			
art. 42		art. 23c			
art. 43		art. 22 ust. 5			
art. 44		art. 24			
art. 45		art. 25			
art. 46		art. 26			
art. 47		art. 28 ust. 1			
art. 48		art. 28 ust. 2			
art. 49		art. 28 ust. 3			
art. 50		art. 27			
art. 51		art. 27a			
art. 52		art. 29			
art. 53		art. 31			
art. 54		art. 32			
art. 55 ust. 1		art. 30 ust. 1 akapit pierwszy i drugi			
art. 55 ust. 2		art. 30 ust. 1 akapit trzeci			
art. 55 ust. 3		art. 30 ust. 2			
art. 56		art. 33			
art. 57					art. 3
art. 58 ust. 1—3		art. 43			
art. 58 ust. 4		art. 47			
art. 59 ust. 1		art. 44			
art. 59 ust. 2		art. 45			

Niniejsza dyrektywa	Dyrektywa 65/65/EWG	Dyrektywa 81/851/EWG	Dyrektywa 81/852/EWG	Dyrektywa 90/677/EWG	Dyrektywa 92/74/EWG
art. 59 ust. 3		art. 47			
art. 60		art. 46			
art. 61 ust. 1		art. 48 akapit pierwszy			
art. 61 ust. 2		art. 48 akapit drugi			
art. 61 ust. 3		art. 48 akapit trzeci			
art. 62		art. 49 akapit pierwszy			
art. 63		art. 50			
art. 64 ust. 1					art. 2 ust. 2
art. 64 ust. 2					art. 7 ust. 2
art. 65 ust. 1		art. 50a ust. 1 akapit pierwszy i trzeci			
art. 65 ust. 2, 3 i 4		art. 50a ust. 2, 3 i 4			
art. 66		art. 50b			
art. 67		art. 4 ust. 3 akapit trzeci			
art. 68		art. 1 ust. 5			
art. 69		art. 50c			
art. 70		art. 4 ust. 5			
art. 71				art. 4	
art. 72		art. 42e			
art. 73		art. 42a			
art. 74		art. 42c			
art. 75		art. 42d			
art. 76		art. 42f			
art. 77 ust. 1		art. 42g			
art. 77 ust. 2		art. 42b			
art. 78		art. 42h			
art. 79		art. 42i			
art. 80 ust. 1		art. 34 akapit pierwszy i drugi			

Niniejsza dyrektywa	Dyrektywa 65/65/EWG	Dyrektywa 81/851/EWG	Dyrektywa 81/852/EWG	Dyrektywa 90/677/EWG	Dyrektywa 92/74/EWG
art. 80 ust. 2				art. 3 ust. 1	
art. 80 ust. 3		art. 34 akapit trzeci			
art. 81 ust. 1		art. 35			
art. 81 ust. 2				art. 3 ust. 2	
art. 82				art. 3 ust. 3	
art. 83		art. 36			
art. 84		art. 37			
art. 85		art. 38			
art. 86					art. 4 akapit pierwszy
art. 87		art. 38a			
art. 88			art. 2a		
art. 89		art. 42j	art. 2b		
art. 90		art. 39			
art. 91		art. 42			
art. 92					art. 5
art. 93		art. 24a			
art. 94		art. 40, 41 i 49 akapit drugi			
art. 95		art. 4 ust. 2 akapit drugi			
art. 96	-	-	-	-	-
art. 97	-	-	-	-	-
art. 98	-	-	-	-	-
załącznik I			Załącznik		
załącznik II	-	-	-	-	-
załącznik III	-	-	-	-	-