Dokument ten służy wyłącznie do celów dokumentacyjnych i instytucje nie ponoszą żadnej odpowiedzialności za jego zawartość

►**B** **DYREKTYWA 2001/82/WE PARLAMENTU EUROPEJSKIEGO I RADY**

z dnia 6 listopada 2001 r.

w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do weterynaryjnych produktów leczniczych

(Dz.U. L 311 z 28.11.2001, str. 1)

zmieniona przez:

		Dziennik Urzędowy		
		nr	strona	data
►**M1**	Dyrektywa 2004/28/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r.	L 136	58	30.4.2004
►**M2**	Dyrektywa Komisji 2009/9/WE z dnia 10 lutego 2009 r.	L 44	10	14.2.2009

▼B

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 ([1]),

stanowiąc zgodnie z procedurą ustanowioną w art. 251 Traktatu ([2]),

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 ([3]), 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 ([4]), 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 ([5]), 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 ([6]) 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.

([1]) Dz.U. C 75 z 15.3.2000, str. 11.

([2]) Opinia Parlamentu Europejskiego z dnia 3 lipca 2001 r. (dotychczas nieopublikowana w Dzienniku Urzędowym) i decyzja Rady z dnia 27 września 2001 r.

([3]) 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).

([4]) 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).

([5]) Dz.U. L 373 z 31.12.1990, str. 26.

([6]) Dz.U. L 297 z 13.10.1992, str. 12.

▼B

(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 ([1]), 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 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 wystarcza-

([1]) 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).

▼B

jąco 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 leczonego 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.

▼B

(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 zastrzeganie 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, rezygnacja 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.

▼B

(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 ([1]).

(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 ([2]).

(37) Komisja jest upoważniona do przyjęcia koniecznych zmian w celu dostosowania załącznika 1 do postępu naukowego i technicznego.

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

PRZYJMUJĄ NINIEJSZĄ DYREKTYWĘ:

TYTUŁ I

DEFINICJE

Artykuł 1

Do celów niniejszej dyrektywy następujące wyrażenia otrzymują znaczenia:

▼M1

———————

2. *Weterynaryjny produkt leczniczy:*

a) jakakolwiek substancja lub połączenie substancji, przedstawiona jako posiadająca właściwości lecznicze lub zapobiegające chorobom u zwierząt; lub

b) jakakolwiek substancja lub połączenie substancji, które mogą być stosowane lub podawane zwierzętom w celu odnowy, poprawy lub zmiany funkcji fizjologicznych poprzez wywoływanie działania farmakologicznego, immunologicznego lub metabolicznego lub też w celu dokonania diagnozy medycznej.

———————

([1]) Dz.U. L 184 z 17.7.1999, str. 23.
([2]) 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).

▼B

4. *Substancja:*

Jakakolwiek materia niezależnie od pochodzenia, które może być

— ludzkie, np.

krew 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;

— chemiczne, np.

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

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.

▼M1

8. *Homeopatyczny weterynaryjny produkt leczniczy:*

Jakikolwiek weterynaryjny produkt leczniczy, przygotowany z substancji zwanych zapasami homeopatycznymi zgodnie z homeopatyczną procedurą wytwarzania, opisaną w Farmakopei Europejskiej lub, w razie jej braku, przez farmakopee aktualnie używane oficjalnie w Państwach Członkowskich. Homeopatyczny weterynaryjny produkt leczniczy może także zawierać pewną ilość zasad.

9. *Okres wycofania:*

Okres wymagany pomiędzy ostatnim podaniem zwierzętom weterynaryjnego produktu leczniczego w normalnych warunkach podawania i zgodnie z niniejszą dyrektywą a produkcją środków spożywczych z tych zwierząt, w celu ochrony zdrowia publicznego poprzez zapewnienie, że takie środki spożywcze nie zawierają pozostałości w ilościach przekraczających maksymalne limity pozostałości, ustanowione w zastosowaniu rozporządzenia (EWG) nr 2377/90.

10. *Działanie niepożądane:*

Reakcja na weterynaryjny produkt leczniczy, która jest szkodliwa i niezamierzona i która pojawia się przy dawkach normalnie stosowanych dla zwierząt w profilaktyce, diagnozowaniu lub leczeniu choroby, lub też w celu odbudowy, poprawy lub modyfikacji funkcji fizjologicznej.

▼B

11. *Działanie niepożądane u ludzi:*

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

▼B

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 podystrybucyjnego:*

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.

▼M1

17a. *Przedstawiciel posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:*

Osoba, powszechnie określana jako przedstawiciel lokalny, wyznaczona przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu do reprezentowania go w danym Państwie Członkowskim.

18. *Agencja:*

Europejska Agencja ds. Produktów Leczniczych ustanowiona rozporządzeniem (WE) nr 726/2004 ([1]);

19. *Ryzyko odnoszące się do stosowania produktu:*

— ryzyko odnoszące się do jakości, bezpieczeństwa i skuteczności weterynaryjnych produktów leczniczych w kwestii zdrowia zwierząt i ludzi;

— ryzyko niepożądanego wpływu na środowisko naturalne.

20. *Bilans ryzyka i korzyści:*

Ocena pozytywnych efektów terapeutycznych weterynaryjnego produktu leczniczego w odniesieniu do ryzyka, określonego powyżej.

21. *Recepta weterynaryjna:*

Recepta na weterynaryjny produkt leczniczy, wydana przez osobę w tym celu wykwalifikowaną zgodnie z mającym zastosowanie prawem krajowym.

([1]) Dz. U. L 136 z 30.4.2004, str. 1.

▼M1

22. *Nazwa weterynaryjnego produktu leczniczego:*

Nazwa, która może być nazwą utworzoną, nie mylona z nazwą zwyczajową lub też nazwą zwyczajową lub naukową, uzupełnioną znakiem towarowym bądź nazwą posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

23. *Nazwa zwyczajowa:*

Międzynarodowa nazwa niezastrzeżona, zalecana przez Światową Organizację Zdrowia lub, w przypadku braku takiej nazwy, powszechna nazwa zwyczajowa.

24. *Stężenie:*

Zawartość substancji czynnych, wyrażona w ilości na jednostkę dozowania, na jednostkę objętości lub wagi, zgodnie z formą dozowania.

25. *Bezpośrednie opakowanie:*

Pojemnik lub jakakolwiek inna forma opakowania, która jest w bezpośrednim kontakcie z produktem leczniczym.

26. *Zewnętrzne opakowanie:*

Opakowanie, w którym umieszczone jest bezpośrednie opakowanie.

27. *Etykieta:*

Informacje zawarte na bezpośrednim lub zewnętrznym opakowaniu.

28. *Ulotka dołączona do opakowania:*

Ulotka zawierająca informacje dla użytkownika, która dołączona jest do produktu leczniczego.

▼B

TYTUŁ II

ZAKRES

▼M1

Artykuł 2

1. Niniejsza dyrektywa stosuje się do weterynaryjnych produktów leczniczych, włączając mieszanki dodawane do pasz z zawartością substancji leczniczych, przeznaczonych do wprowadzenia do obrotu w Państwach Członkowskich i przygotowane przemysłowo lub przy użyciu metody obejmującej proces przemysłowy.

2. W przypadku wątpliwości, jeżeli, biorąc pod uwagę wszystkie jego właściwości, produkt może być objęty definicją „weterynaryjnego produktu leczniczego"; oraz definicją produktu określonego przez inne przepisy prawodawstwa wspólnotowego, przepisy niniejszej dyrektywy stosują się.

3. Bez względu na ust. 1, niniejsza dyrektywa stosuje się również do substancji czynnych, wykorzystywanych jako materiały początkowe w stopniu, określonym w art. 50, 50a, 51 i 80 oraz dodatkowo do niektórych substancji, które mogą być wykorzystywane jako weterynaryjne produkty lecznicze, posiadających właściwości anaboliczne, przeciwzakaźne, przeciwpasożytnicze, przeciwzapalne, hormonalne lub psychotropowe w stopniu, określonym w art. 68.

Artykuł 3

1. Niniejsza dyrektywa nie ma zastosowania do:

a) pasz z zawartością substancji leczniczych, określonych w dyrektywie Rady 90/167/EWG z dnia 26 marca 1990 r. ustanawiającej warunki regulujące przygotowanie, wprowadzanie do obrotu i stosowanie pasz z zawartością substancji leczniczych we Wspólnocie ([1]);

([1]) Dz.U. L 92 z 7.4.1990, str. 42.

▼M1

b) unieczynnionych 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 gospodarstwa w tej samej lokalizacji;

c) weterynaryjnych produktów leczniczych, opartych na izotopach radioaktywnych;

d) wszelkich dodatkach objętych dyrektywą Rady 70/524/EWG z dnia 23 listopada 1970 r. dotyczącą dodatków paszowych ([1]), które zostały dodane do pasz zwierzęcych i dodatkowych pasz zwierzęcych zgodnie z tą dyrektywą; oraz

e) bez uszczerbku dla przepisów art. 95, do produktów leczniczych do stosowania weterynaryjnego w celu prowadzenia prób badawczych i rozwojowych.

Jednakże pasze z zawartością substancji leczniczych, określone w lit. a) mogą być przygotowywane wyłącznie z mieszanek, które zostały dopuszczone zgodnie z niniejszą dyrektywą.

2. Z wyjątkiem przepisów dotyczących posiadania, przepisywania, wydawania i podawania weterynaryjnych produktów leczniczych, niniejsza dyrektywa nie ma zastosowania do:

a) wszelkich produktów leczniczych, przygotowanych w aptekach na podstawie przepisu weterynaryjnego dla poszczególnego zwierzęcia lub niewielkiej grupy zwierząt, powszechnie znanych jako receptura; oraz

b) każdego produktu leczniczego przygotowanego w aptece na podstawie recepty z farmakopei i przeznaczonego do bezpośredniego wydania użytkownikowi końcowemu powszechnie znane jako lekospis.

▼B

Artykuł 4

1. Państwa Członkowskie mogą zastrzec, że niniejsza dyrektywa nie ma zastosowania do nie unieczynnionych 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.

▼M1

2. Państwa Członkowskie mogą na swoim terytorium zezwolić na wyłączenia od przepisów w art. 5–8 w odniesieniu do weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych wyłącznie dla ryb akwariowych, ptaków trzymanych w klatkach, gołębi pocztowych, zwierząt w terrarium, małych gryzoni oraz łasic i królików trzymanych wyłącznie jako zwierzęta domowe, 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.

([1]) Dz.U. L 270 z 14.12.1970, str. 1. Dyrektywa ostatnio zmieniona rozporządzeniem (WE) nr 1756/2002 (Dz.U. L 265 z 3.10.2002, str. 1).

▼B

TYTUŁ III

WPROWADZENIE DO OBROTU

ROZDZIAŁ I

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

▼M1

Artykuł 5

1. Żaden weterynaryjny produkt leczniczy nie może być wprowadzony do obrotu w Państwie Członkowskim, jeżeli nie uzyska on pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, wydanego przez właściwe organy danego Państwa Członkowskiego, zgodnie z niniejszą dyrektywą lub nie uzyska pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 726/2004.

W przypadku gdy weterynaryjny produkt leczniczy uzyskał wstępne pozwolenie, zgodnie z pierwszym akapitem, wszelkie pozostałe gatunki, stężenia, formy farmaceutyczne, drogi podawania, formy występowania, jak również wszelkie ich kombinacje i rozszerzenia, również uzyskują pozwolenia zgodnie z pierwszym akapitem lub zostają włączone do wstępnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Wszystkie takie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu uważane są za należące do tego samego ogólnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, w szczególności do celów zastosowania art. 13 ust. 1.

2. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jest odpowiedzialny za obrót produktu leczniczego. Wyznaczenie przedstawiciela nie zwalnia posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu z odpowiedzialności prawnej.

Artykuł 6

1. Weterynaryjny produkt leczniczy nie może być przedmiotem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu do celów podawania go jednemu lub więcej gatunkom zwierząt służących do produkcji żywności, jeżeli substancje farmakologicznie czynne, które on zawiera nie są wskazane w załączniku I, II lub III do rozporządzenia (EWG) nr 2377/90.

2. Jeżeli zmiany do załączników do rozporządzenia (EWG) nr 2377/90 tak stanowią, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub, gdzie stosowne, właściwe organy podejmują wszelkie właściwe środki w celu zmiany lub wycofania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w terminie 60 dni od dnia, w którym zmiany do załączników do tego rozporządzenia zostały opublikowane w *Dzienniku Urzędowym Unii Europejskiej*.

3. W drodze odstępstwa od ust. 1, weterynaryjny produkt leczniczy zawierający substancje aktywne farmakologicznie nie zawarte w załączniku I, II lub III do rozporządzenia (EWG) nr 2377/90 może uzyskać pozwolenie dla konkretnych zwierząt z rodziny koniowatych, które, zgodnie z decyzją Komisji 93/623/EWG z dnia 20 października 1993 r. ustanawiającą dokument identyfikacyjny (paszport) wydawany zarejestrowanym zwierzętom z rodziny koniowatych ([1]) oraz z decyzją Komisji 2000/68/WE z dnia 22 grudnia 1999 r. zmieniającą decyzję 93/623/EWG oraz ustanawiająca identyfikację hodowlanych i rzeźnych zwierząt z rodziny koniowatych ([2]), zostały zgłoszone jako nie przeznaczone na ubój w celu spożycia przez ludzi. Takie weterynaryjne produkty lecznicze nie zawierają substancji czynnych, zawartych w załączniku IV do rozporządzenia (EWG) nr 2377/90 ani nie są przeznaczone do stosowania w leczeniu chorób, wymienionych w zatwierdzonym Przeglądzie Właściwości Produktu, dla których wete-

([1]) Dz.U. L 298 z 3.12.1993, str. 45. Decyzja zmieniona decyzją Komisji 2000/68/WE (Dz.U. L 23 z 28.1.2000, str. 72).
([2]) Dz.U. L 23 z 28.1.2000, str. 72.

▼M1

rynaryjny produkt leczniczy jest dopuszczony dla zwierząt z rodziny koniowatych.

▼B

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.

▼M1

Artykuł 8

W przypadku poważnych chorób epizootycznych, Państwa Członkowskie mogą tymczasowo dopuścić użycie immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych bez pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, w sytuacji braku odpowiedniego produktu leczniczego oraz po zawiadomieniu Komisji o szczegółowych warunkach zastosowania.

Komisja może skorzystać z możliwości, wymienionej w akapicie pierwszym, jeżeli istnieje jednoznaczny przepis w odniesieniu do tej możliwości, zgodnie z regułami wspólnotowymi dotyczącymi niektórych poważnych chorób epizootycznych.

Jeżeli zwierzę jest przywożone z lub wywożone do państwa trzeciego i jest w związku z tym przedmiotem konkretnych wiążących zasad dotyczących zdrowia, Państwo Członkowskie może zezwolić na użycie wobec danego zwierzęcia immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego, który nie jest objęty pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu w danym Państwie Członkowskim, ale jest dopuszczony na podstawie prawa obowiązującego w państwie trzecim. Państwa Członkowskie podejmują wszelkie właściwe środki dotyczące nadzoru przywozu i stosowania takich produktów immunologicznych.

▼B

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.

▼M1

Artykuł 10

1. Państwa Członkowskie podejmują wszelkie niezbędne środki w celu zapewnienia, że, jeżeli nie ma dopuszczonego weterynaryjnego produktu leczniczego w Państwie Członkowskim na choroby dotykające gatunki nie służące do produkcji żywności, w drodze wyjątku, właściwy lekarz weterynarii może, w ramach swojej bezpośredniej odpowiedzialności w szczególności w celu uniknięcia wywołania niepotrzebnego cierpienia, zastosować leczenie wobec zwierzęcia związane z zastosowaniem:

a) weterynaryjnego produktu leczniczego, posiadającego pozwolenie w Państwie Członkowskim zgodnie z niniejszą dyrektywą lub rozporządzeniem (WE) nr 726/2004, w celu użycia w stosunku do innego gatunku zwierzęcia lub wobec innych chorób dla tego samego gatunku lub

b) jeżeli nie istnieje produkt określony w lit. a):

   i) produktu leczniczego, posiadającego zezwolenia do użytku przez człowieka w danym Państwie Członkowskim zgodnie z dyrektywą 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady lub na mocy rozporządzenia (WE) nr 726/2004; lub

▼M1

ii) zgodnie z konkretnymi krajowymi środkami, weterynaryjnego produktu leczniczego posiadającego pozwolenia w innym Państwie Członkowskim, zgodnie z niniejszą dyrektywą do użytku dla tych samych gatunków lub dla innych gatunków, w przypadku danej choroby lub innej choroby; lub

c) w przypadku braku 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 zgodnie z wymaganiami recept weterynaryjnych.

Lekarz weterynarii może podać produkt leczniczy osobiście lub zezwolić na to innej osobie na jego odpowiedzialność.

2. W drodze odstępstwa od przepisów art. 11, przepisy ust. 1 niniejszego artykułu mają również zastosowanie do leczenia przez lekarza weterynarii zwierzęcia należącego do rodziny koniowatych, pod warunkiem że oświadczono, zgodnie z decyzjami Komisji 93/623/EWG i 2000/68/WE, że zwierzę to nie jest przeznaczone na ubój w celu spożycia przez ludzi.

3. W drodze odstępstwa od przepisów art. 11 oraz zgodnie z procedurą, w art. 89 ust. 2, Komisja ustanawia wykaz substancji istotnych w leczeniu zwierząt z rodziny koniowatych, dla których okres wycofania wynosi nie mniej niż sześć miesięcy zgodnie z mechanizmami kontroli, ustanowionymi w decyzjach Komisji 93/623/EWG i 2000/68/WE.

Artykuł 11

1. Państwa Członkowskie podejmują niezbędne środki w celu zapewnienia, że, w przypadku braku dopuszczonego weterynaryjnego produktu leczniczego w Państwie Członkowskim na chorobę dotykającą gatunki zwierząt służących do produkcji żywności, w drodze wyjątku, właściwy lekarz weterynarii może, na swoją własną odpowiedzialność, w szczególności w celu uniknięcia wywołania niepotrzebnego cierpienia, zastosować leczenie danych zwierząt w konkretnym gospodarstwie przy zastosowaniu:

a) weterynaryjnego produktu leczniczego posiadającego pozwolenie w danym Państwie Członkowskim zgodnie z niniejszą dyrektywą lub z rozporządzeniem (WE) nr 726/2004, w celu użycia w stosunku do innego gatunku zwierzęcia lub wobec innych chorób dla tego samego gatunku; lub

b) w przypadku braku produktu określonego w lit. a):

i) produktu leczniczego do użytku przez człowieka, posiadającego pozwolenie w danym Państwie Członkowskim, zgodnie z dyrektywą 2001/83/WE lub na mocy rozporządzenia (WE) nr 726/2004; lub

ii) weterynaryjnego produktu leczniczego, posiadającego pozwolenie w innym Państwie Członkowskim, zgodnie z niniejszą dyrektywą, na stosowanie dla tego samego gatunku lub dla innych gatunków służących do produkcji żywności, w związku z daną chorobą lub inną chorobą; lub

c) w przypadku braku 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 zgodnie z wymaganiami recept weterynaryjnych.

Lekarz weterynarii może podać produkt leczniczy osobiście lub zezwolić na to innej osobie na jego odpowiedzialność.

2. Ustęp 1 stosuje się pod warunkiem że substancje farmakologicznie czynne, zawarte w produkcie leczniczym są wymienione w załączniku I,

▼M1

II lub III do rozporządzenia (EWG) nr 2377/90 oraz, że 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 dla jaj,

— 7 dni dla mleka,

— 28 dni dla mięsa z drobiu i ssaków, włączając tłuszcz i podroby,

— 500 stopni - dni dla mięsa rybiego.

Jednakże wymienione poszczególne okresy wycofania mogą ulec modyfikacji, zgodnie z procedurą określoną w art. 89 ust. 2.

3. W odniesieniu do homeopatycznych weterynaryjnych produktów leczniczych, których aktywne zasady wymienione są w załączniku II do rozporządzenia (EWG) nr 2377/90, okres wycofania, określonego w ust. 2 akapit drugi zostaje skrócony do zera.

4. Jeżeli weterynarz odwołuje się do przepisów ust. 1 i 2 niniejszego artykułu, to prowadzi on 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 udostępnia te zapisy w trakcie inspekcji, dokonywanej przez właściwe organy przez okres przynajmniej pięciu lat.

5. Bez uszczerbku dla innych przepisów niniejszej dyrektywy, Państwa Członkowskie podejmują niezbędne środki, dotyczące przywozu, dystrybucji, wydawania i informacji na temat produktów leczniczych, których podawanie zwierzętom służącym do produkcji żywności jest dozwolone zgodnie z ust. 1 lit. b) ii).

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 726/2004, wniosek przedkładany jest właściwym organom danego Państwa Członkowskiego.

W przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych, które są przeznaczone dla jednego lub więcej gatunków zwierząt służących do produkcji żywności, ale których farmakologicznie czynne substancje nie zostały jeszcze włączone, w odniesieniu do danych gatunków, do załącznika I, II lub III do rozporządzenia (EWG) nr 2377/90, niemożliwe jest złożenie wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu aż do czasu, gdy złożony zostanie ważny wniosek o ustalenie maksymalnego limitu pozostałości, zgodnie z tym rozporządzeniem. Okres minimum sześciu miesięcy upływa między złożeniem ważnego wniosku o ustalenie maksymalnego limitu pozostałości a złożeniem wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

Jednakże w przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych, określonych w art. 6 ust. 3, możliwe jest złożenie wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu bez ważnego wniosku, zgodnie z rozporządzeniem (EWG) nr 2377/90. Należy przedstawić całość niezbędnej dokumentacji naukowej, ukazującej jakość, bezpieczeństwo i skuteczność weterynaryjnego produktu leczniczego, zgodnie z przepisami ust. 3.

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

3. Wniosek o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zawiera wszystkie informacje administracyjne i dokumentację naukową,

▼M1

niezbędne w celu wykazania jakości, bezpieczeństwa i skuteczności przedmiotowego weterynaryjnego produktu leczniczego. Dokumenty te składane są zgodnie z przepisami zawartymi w załączniku I i zawierają one w szczególności następujące informacje:

a) nazwisko lub nazwa firmy oraz stały adres lub miejsce siedziby firmy osoby odpowiedzialnej za wprowadzenie produktu do obrotu oraz, jeśli się różnią, zainteresowanego producenta lub producentów oraz miejsca wytwarzania;

b) nazwa weterynaryjnego produktu leczniczego;

c) dane jakościowe i ilościowe wszystkich składników weterynaryjnego produktu leczniczego, włączając jego niezastrzeżoną nazwę międzynarodową (INN), proponowaną przez Światową Organizację Zdrowia, jeżeli taka nazwa istnieje, lub nazwę związku chemicznego;

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) uzasadnienie wszelkich środków ostrożności i bezpieczeństwa, które muszą być stosowane przy przechowywaniu weterynaryjnego produktu leczniczego, jego podawaniu zwierzętom i pozbywaniu się odpadów, jak również informacje dotyczące potencjalnego ryzyka, jakie taki weterynaryjny produkt leczniczy mógł stanowić dla środowiska naturalnego, dla zdrowia ludzi i zwierząt oraz dla roślin;

h) wskazania dotyczące okresu wycofania, w przypadku produktów leczniczych, przeznaczonych dla gatunków zwierząt służących do produkcji żywności;

i) opis metod badawczych, stosowanych przez producenta;

j) wyniki:

— badań farmaceutycznych (fizykochemicznych, biologicznych lub mikrobiologicznych),

— badania bezpieczeństwa i badania pozostałości,

— badania przedkliniczne i kliniczne,

— badania oceniające potencjalne ryzyko produktu medycznego dla środowiska naturalnego. Należy dokonać analizy takiego wpływu i należy odnieść to, na zasadzie poszczególnych przypadków, do przepisów szczególnych, mających na celu ograniczenie takiego wpływu.

k) szczegółowy opis systemu kontroli farmaceutycznej oraz, gdzie sytuacja tego wymaga, systemu zarządzania ryzykiem, który wnioskodawca wprowadzi w życie;

l) skrócony opis właściwości produktu, zgodnie z art. 14, próbka bezpośredniego opakowania i zewnętrznego opakowania weterynaryjnego produktu leczniczego wraz z ulotką dołączoną do opakowania, zgodnie z art. 58–61;

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

n) kopie wszelkich pozwoleń na dopuszczenie do obrotu uzyskanych w innym Państwie Członkowskim lub w państwie trzecim dla stosownego weterynaryjnego produktu leczniczego wraz

▼M1

z wykazem tych Państw Członkowskich, w których rozpatrywany jest wniosek o dopuszczenie do obrotu zgodnie z niniejszą dyrektywą. Kopie skróconego opisu właściwości produktu proponowanego przez składającego wniosek zgodnie z art. 14 lub przyjętego przez właściwy organ Państwa Członkowskiego zgodnie z art. 25 oraz kopie proponowanej ulotki dołączonej do opakowania, szczegóły dotyczące wszelkich decyzji odmownych, co do wydania zezwolenia, zarówno we Wspólnocie, jak i w państwie trzecim oraz uzasadnienie takiej decyzji. Wszystkie te informacje uaktualniane są na bieżąco;

o) dowód, że wnioskodawca korzysta z usług wykwalifikowanej osoby, odpowiedzialnej za kontrolę farmaceutyczną oraz posiada niezbędne środki w celu informowania o wszelkich reakcjach niepożądanych, które na podstawie podejrzeń mogą wystąpić we Wspólnocie lub w państwie trzecim;

p) w przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych, przeznaczonych dla jednego lub więcej gatunków zwierząt służących do produkcji żywności i zawierających farmakologicznie czynne substancje jak dotąd nie zawarte, w odniesieniu do gatunków, o których mowa, w załączniku I, II lub III do rozporządzenia (EWG) nr 2377/90, dokument poświadczający, że ważny wniosek o ustalenie maksymalnego limitu pozostałości został złożony w Agencji zgodnie z wyżej wymienionym rozporządzeniem.

Dokumentom i danym odnoszącym się do wyników badań, określonych w akapicie pierwszym lit. j), towarzyszą szczegółowe i krytyczne skrócone opisy, sporządzone w sposób, określony w art. 15.

Artykuł 13

1. W drodze odstępstwa od lit. j) pierwszego akapitu art. 12 ust. 3 oraz bez uszczerbku dla prawa odnoszącego się do ochrony własności przemysłowej i handlowej, od wnioskodawcy nie wymaga się przedstawienia wyników badań bezpieczeństwa i pozostałości ani badań przedklinicznych i klinicznych, jeżeli jest on w stanie wykazać, że produkt leczniczy jest produktem pierwotnym w stosunku do referencyjnego produktu leczniczego, któremu nie przyznano pozwolenia na mocy art. 5 przez nie mniej niż osiem lat w Państwie Członkowskim lub we Wspólnocie.

Pierwotny weterynaryjny produkt leczniczy posiadający pozwolenia na mocy niniejszego przepisu nie jest wprowadzany do obrotu przed upływem dziesięciu lat od odnośnego ustnego zezwolenia.

Akapit pierwszy ma zastosowanie również, jeżeli referencyjny produkt leczniczy nie uzyskał pozwolenia w Państwie Członkowskim, w którym złożony został wniosek dotyczący pierwotnego produktu leczniczego. W takim przypadku wnioskodawca wskazuje we wniosku Państwo Członkowskie, w którym referencyjny produkt leczniczy jest lub został dopuszczony. Na żądanie właściwego organu Państwa Członkowskiego, w którym wniosek jest składany, właściwy organ innego Państwa Członkowskiego przekazuje, w terminie jednego miesiąca, potwierdzenie, że referencyjny produkt leczniczy jest lub został dopuszczony, jak również dane dotyczące pełnego składu produktu odnośnego oraz, jeżeli to konieczne, inne właściwe dokumenty.

Jednakże dziesięcioletni okres, określony w akapicie drugim zostaje przedłużony do 13 lat w przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych dla ryb lub pszczół, lub też innych gatunków, określonych zgodnie z procedurą, przewidzianą w art. 89 ust. 2.

2. Do celów niniejszego artykułu:

a) „referencyjny produkt leczniczy”; oznacza produkt, posiadający pozwolenie w rozumieniu art. 5 zgodnie z przepisami art. 12;

▼M1

b) „pierwotny produkt leczniczy”; oznacza produkt leczniczy, który posiada taki sam jakościowy i ilościowy skład substancji czynnych i taką samą postać farmaceutyczną jak referencyjny produkt leczniczy oraz którego biorównoważność z referencyjnym produktem leczniczym została wykazana na podstawie właściwych badań. Różne sole, estry, etery, izomery, mieszanki izomerów, kompleksy lub pochodne substancji aktywnej uważane są za takie same substancje aktywne, jeżeli nie różnią się one znacząco pod względem właściwości w odniesieniu do bezpieczeństwa i/lub skuteczności. W takich przypadkach, dodatkowe informacje, których celem jest dostarczenie dowodu bezpieczeństwa i/lub skuteczności różnych soli, estrów lub pochodnych dopuszczonej substancji aktywnej, muszą zostać przedstawione przez wnioskodawcę. Różne doustne postacie farmaceutyczne o natychmiastowym działaniu uważane są za jedną postać farmaceutyczną. Badania dotyczące biodostępności nie są wymagane od wnioskodawcy, w przypadku gdy jest on w stanie wykazać, że pierwotny produkt leczniczy spełnia odnośne kryteria, określone w wystarczająco szczegółowo opracowanych wytycznych.

3. W przypadkach, gdy weterynaryjny produkt leczniczy nie jest objęty definicją pierwotnego produktu leczniczego, wymienionego w ust. 2 lit. b) lub gdy nie ma możliwości wykazania biorównoważności poprzez przeprowadzenie badań dotyczących biodostępności, lub też w przypadku gdy jakiekolwiek zmiany substancji aktywnych, wskazań leczniczych, stężenia, postaci farmaceutycznej lub drogi podawania w zestawieniu z referencyjnym produktem leczniczym, należy zapewnić wyniki właściwych badań bezpieczeństwa i poziomu pozostałości oraz badań przedklinicznych i prób klinicznych.

4. W przypadku gdy biologiczny weterynaryjny produkt leczniczy, zbliżony do odnośnego biologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego nie spełnia warunków, określonych w definicji pierwotnego produktu leczniczego, z uwagi na, w szczególności, różnice odnoszące się do surowców lub do procesów wytwórczych biologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych oraz odnośnego weterynaryjnego produktu leczniczego, wyniki właściwych badań przedklinicznych lub klinicznych, odnoszących się do tych warunków muszą zostać przedstawione. Rodzaj i ilość danych uzupełniających, jakie należy zapewnić muszą odpowiadać odnośnym kryteriom, określonym w załączniku I oraz związanych z tym szczegółowych wytycznych. Wyniki pozostałych badań i prób pochodzących z dokumentacji referencyjnego produktu leczniczego nie są wymagane.

5. W przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych, przeznaczonych dla jednego lub więcej gatunków zwierząt służących do produkcji żywności oraz zawierających nową substancję aktywną, która nie jest przedmiotem pozwolenia na terytorium Wspólnoty do dnia 30 kwietnia 2004 r., dziesięcioletni okres, określony w ust. 1 akapit drugi zostaje przedłużony o jeden rok dla każdego przedłużenia obowiązywania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla innego gatunku zwierząt służących do produkcji żywności, jeżeli jest to dopuszczone w terminie pięciu lat, następujących po przyznaniu wstępnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Jednakże okres ten nie przekracza 13 lat, w odniesieniu do pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla czterech lub więcej gatunków zwierząt służących do produkcji żywności.

Przedłużenie dziesięcioletniego okresu do 11, 12, lub 13 lat w odniesieniu do weterynaryjnego produktu leczniczego przeznaczonego dla gatunków zwierząt służących do produkcji żywności, zostaje przyznane wyłącznie w przypadku gdy posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu początkowo składał również wniosek o ustalenie maksymalnego limitu pozostałości ustanowionego dla gatunków objętych pozwoleniem.

▼M1

6. Prowadzenie niezbędnych analiz, badań i prób w związku ze stosowaniem ust. 1–5 oraz, co za tym idzie, wymogów praktycznych nie jest uznawane za sprzeczne z prawem patentowym lub ze świadectwami dodatkowej ochrony produktów leczniczych.

Artykuł 13a

1. W drodze odstępstwa od lit. j) pierwszego akapitu art. 12 ust. 3 oraz nie naruszając prawa dotyczącego ochrony własności przemysłowej i handlowej, wnioskodawca nie podlega wymogowi przedstawienia wyników badań bezpieczeństwa i maksymalnego limitu pozostałości lub testów przedklinicznych i prób klinicznych, w przypadku gdy jest on w stanie wykazać, że substancje aktywne weterynaryjnego produktu leczniczego były w użyciu weterynaryjnym we Wspólnocie przez co najmniej dziesięć lat, przy uznanej skuteczności i możliwym do zaakceptowania poziomie bezpieczeństwa, w odniesieniu do warunków, określonych w załączniku I. W takim przypadku wnioskodawca przedstawia właściwe pozycje literatury naukowej.

2. Raport oceniający, opublikowane przez Agencję po przeprowadzeniu analizy wniosku o ustalenie maksymalnego limitu pozostałości, zgodnie z rozporządzeniem (EWG) nr 2377/90, może zostać wykorzystane we właściwy sposób w charakterze odnośnej literatury, w szczególności w związku z do badaniami bezpieczeństwa.

3. W przypadku gdy wnioskodawca korzysta z literatury naukowej w celu uzyskania pozwolenia dla gatunków zwierząt służących do produkcji żywności oraz przedstawia, w związku z tym samym produktem leczniczym i w celu uzyskania pozwolenia dla innych gatunków zwierząt służących do produkcji żywności, nowe badania dotyczące maksymalnego poziomu pozostałości zgodnie z rozporządzeniem (EWG) nr 2377/90, wraz z dalszymi próbami klinicznymi, niedopuszczalnym jest, aby strona trzecia wykorzystywała takie badania lub próby na podstawie art. 13, przez okres trzech lat od dnia przyznania pozwolenia, w związku z którym badania te były prowadzone.

Artykuł 13b

W przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych, zawierających substancje czynne stosowane w składzie posiadających pozwolenie weterynaryjnych produktów leczniczych, ale nie stosowanych w połączeniu do celów leczniczych, wyniki badań bezpieczeństwa i maksymalnego poziomu pozostałości oraz nowe badania przedkliniczne i próby kliniczne, odnoszące się do takich połączeń, przedstawiane są zgodnie z art. 12 ust. 3 akapit pierwszy lit. j), jednakże nie ma konieczności przedstawiania odniesień naukowych, dotyczących każdej poszczególnej substancji aktywnej.

Artykuł 13c

Po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu może zezwolić na wykorzystanie dokumentacji farmaceutycznej, dotyczącej bezpieczeństwa i pozostałości oraz dokumentacji przedklinicznej i klinicznej, zawartej w aktach weterynaryjnego produktu leczniczego, w związku z analizą kolejnych wniosków o weterynaryjny produkt medyczny, posiadający taki sam skład jakościowy i ilościowy substancji czynnych oraz taką samą postać farmaceutyczną.

Artykuł 13d

W drodze odstępstwa od art. 12 ust. 3 akapit pierwszy lit. j) oraz w szczególnych okolicznościach, odnoszących się do immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych, wnioskodawca nie podlega wymogowi przedstawienia wyników niektórych rodzajów

▼M1

prób na gatunkach docelowych, jeżeli próby te nie mogą być przeprowadzone z właściwie umotywowanych przyczyn, w szczególności na podstawie innych przepisów wspólnotowych.

Artykuł 14

Skrócony opis właściwości produktu zawiera, w porządku przedstawionym poniżej, następujące informacje:

1) nazwę weterynaryjnego produktu leczniczego wraz z jego stężeniem i postacią farmaceutyczną;

2) skład jakościowy i ilościowy w odniesieniu do substancji czynnych i odczynników, które to informacje są istotne dla właściwego podawania produktu leczniczego. Należy stosować nazwę zwyczajową lub opis chemiczny;

3) postać farmaceutyczną;

4) kliniczne dane szczegółowe:

   4.1. gatunki docelowe,

   4.2. wskazówki stosowania, określające gatunki docelowe,

   4.3. przeciwwskazania,

   4.4. specjalne ostrzeżenia dla każdego gatunku celowego,

   4.5. szczególne środki ostrożności dotyczące stosowania, włączając szczególne środki ostrożności, podejmowane przez osobę podającą produkt leczniczy zwierzętom,

   4.6. reakcje niepożądane (częstotliwość i stopień zagrożenia),

   4.7. stosowanie w okresie ciąży, laktacji lub połogu,

   4.8. interakcje z innymi produktami leczniczymi lub inne formy interakcji,

   4.9. podawane ilości i droga podawania,

   4.10. przedawkowanie (objawy, postępowanie w nagłych przypadkach, antidotum), jeśli niezbędne,

   4.11. okresy wycofania dla różnych środków spożywczych, włączając te, dla których okres wycofania wynosi zero;

5) właściwości farmakologiczne:

   5.1. właściwości farmakodynamiczne,

   5.2. dane farmakokinetyczne;

6) dane farmaceutyczne:

   6.1. wykaz odczynników,

   6.2. główne obszary niekompatybilności,

   6.3. jeśli niezbędne, okres ważności, po otworzeniu produktu leczniczego lub gdy opakowanie zostało otwarte po raz pierwszy,

   6.4. specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu,

   6.5. rodzaj i skład bezpośredniego opakowania,

   6.6. szczególne środki ostrożności dotyczące pozbywania się niewykorzystanych weterynaryjnych produktów leczniczych lub materiałów odpadowych, pochodzących z zastosowania takich produktów, jeżeli właściwe;

7) posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;

8) numer lub numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;

▼M1

9) termin przyznania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub termin odnowienia pozwolenia;

10) termin rewizji tekstu.

W odniesieniu do pozwolenia wydawanego na mocy art. 13, części skróconego opisu właściwości referencyjnego produktu leczniczego, dotyczące wskazań lub form dawkowania, objętych prawem patentowym w momencie wprowadzania do obrotu pierwotnego produktu leczniczego, nie muszą być w nim zawarte.

Artykuł 15

1. Wnioskodawcy upewniają się, że krytyczne skrócone opisy, określone w art. 12 ust. 3 akapit drugi są sporządzane i podpisywane przez osoby, posiadające odpowiednie kwalifikacje techniczne lub zawodowe, wymienione w skróconym życiorysie, przed przedłożeniem ich właściwym organom.

2. Osoby, posiadające odpowiednie kwalifikacje techniczne lub zawodowe, określone w ust. 1 uzasadniają wszelkie zastosowanie literatury naukowej, określonej w art. 13a ust. 1 zgodnie z warunkami określonymi w załączniku I.

3. Skrócone życiorysy osób, określonych w ust. 1 są załączone do szczegółowych krytycznych skróconych opisów.

▼B

ROZDZIAŁ 2

Przepisy szczegółowe stosowane do homeopatycznych weterynaryjnych produktów leczniczych

▼M1

Artykuł 16

1. Państwa Członkowskie zapewniają, że homeopatyczne weterynaryjne produkty lecznicze wyprodukowane i wprowadzone do obrotu we Wspólnocie są zarejestrowane lub dopuszczone zgodnie z art. 17, 18 i 19, z wyjątkiem przypadków, gdy takie weterynaryjne produkty lecznicze są objęte wpisem do rejestru lub pozwoleniem przyznanym zgodnie z ustawodawstwem krajowym w dniu lub przed dniem 31 grudnia 1993 r. W przypadku homeopatycznych produktów leczniczych zarejestrowanych zgodnie z art. 17, art. 32 i art. 33 ust. 1–3 mają zastosowanie.

2. Państwa Członkowskie ustanawiają uproszczoną procedurę rejestracji homeopatycznych weterynaryjnych produktów leczniczych, określonych w art. 17.

3. W drodze odstępstwa od przepisów art. 10, homeopatyczne weterynaryjne produkty lecznicze mogą być podawane zwierzętom nie służącym do produkcji żywności na własną odpowiedzialność weterynarza.

4. W drodze odstępstwa od przepisów art. 11 ust. 1 i 2, Państwa Członkowskie zezwalają na podawanie homeopatycznych weterynaryjnych produktów leczniczych, przeznaczonych dla gatunków zwierząt produkujących żywność, których składniki aktywne znajdują się w załączniku II do rozporządzenia (EWG) nr 2377/90 na odpowiedzialność weterynarza. Państwa Członkowskie podejmują właściwe środki w celu kontrolowania stosowania weterynaryjnych homeopatycznych produktów leczniczych, zarejestrowanych lub dopuszczonych w innym Państwie Członkowskim, zgodnie z niniejszą dyrektywą w odniesieniu do stosowania u tych samych gatunków.

▼B

Artykuł 17

▼M1

1. Bez uszczerbku dla przepisów rozporządzenia (EWG) nr 2377/90 w sprawie ustalenia maksymalnego limitu pozostałości substancji farmakologicznie czynnych, przeznaczonych dla zwierząt służących do produkcji żywności, wyłącznie homeopatyczne weterynaryjne produkty lecznicze, które spełniają wszystkie następujące warunki mogą być poddane specjalnej, uproszczonej procedurze rejestracji:

a) są one podawane drogą opisaną w Farmakopei Europejskiej lub, przy braku takiej, przez farmakopee aktualnie używane oficjalnie w Państwach Członkowskich;

b) na etykietach weterynaryjnego produktu leczniczego nie są podane określone wskazania terapeutyczne lub jakiekolwiek informacje odnoszące się do nich;

c) istnieje wystarczający stopień rozcieńczenia w celu zagwarantowania bezpieczeństwa produktu leczniczego. W szczególności, produkt leczniczy nie zawiera więcej niż jedną na 10 000 jednostek nalewki macierzystej.

Jeżeli jest to uzasadnione w świetle nowych dowodów naukowych, akapit pierwszy lit. b) i c) może być dostosowany zgodnie z procedurą, określoną w art. 89 ust. 2.

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

▼B

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.

▼M1

———————

▼B

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/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,

▼M1

— dokumentacja wytwarzania i kontroli dla każdej postaci farmaceutycznej oraz opis metod rozcieńczania i wzmagania działania,

▼B

— pozwolenie na wytwarzanie produktów leczniczych, o których mowa,

— kopie wszelkich rejestracji lub pozwoleń uzyskanych dla tego samego produktu leczniczego w innych Państwach Członkowskich,

▼M1

— jedna lub więcej próbek opakowania zewnętrznego oraz opakowania bezpośredniego produktów leczniczych podlegających rejestracji,

▼B

— dane dotyczące stabilności produktu leczniczego,

▼M1

— proponowany okres wycofania wraz z odnośnym uzasadnieniem.

Artykuł 19

1. Homeopatyczne weterynaryjne produkty lecznicze inne niż te, określone w art. 17 ust. 1, są dopuszczane zgodnie z przepisami art. 12, 13a, 13b, 13c, 13d i 14.

2. Państwo Członkowskie może wprowadzić lub utrzymać na swoim terytorium określone reguły dla badań bezpieczeństwa oraz prób przedklinicznych i klinicznych homeopatycznych weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych dla gatunków 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.

▼B

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

▼M1

Artykuł 21

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

Wnioski o pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na ten sam weterynaryjny produkt leczniczy w dwóch lub więcej Państwach Członkowskich, składane są zgodnie z art. 31–43.

2. W przypadku gdy Państwo Członkowskie dowie się, że inny wniosek o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na ten sam produkt leczniczy jest rozpatrywany w innym Państwie Członkowskim, zainteresowane Państwo Członkowskie kończy procedurę oceny wniosku i informuje wnioskodawcę, że art. 31–43 mają zastosowanie.

Artykuł 22

W przypadku gdy Państwo Członkowskie zostaje poinformowane, zgodnie z art. 12 ust. 3 lit. n), że inne Państwo Członkowskie dopuściło weterynaryjny produkt leczniczy, będący przedmiotem wniosku o dopuszczenie do obrotu w danym Państwie Członkowskim, to Państwo Członkowskie odrzuca wniosek, jeżeli nie został on złożony zgodnie z art. 31–43.

▼M1

Artykuł 23

W celu rozpatrzenia złożonego wniosku na podstawie art. 12–13d, właściwe organy Państw Członkowskich:

1) sprawdzają, czy dokumenty uzupełniające złożone wraz z wnioskiem są zgodne z art. 12–13d oraz ustalają, czy warunki wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zostały spełnione;

2) mogą dostarczyć produkt leczniczy, jego surowce lub, jeśli niezbędne, produkty pośrednie lub inne składniki celem przebadania przez Urzędowe Laboratorium Kontroli Leczniczej lub przez laboratorium wyznaczone do tego celu przez Państwo Członkowskie, dla zapewnienia, że przyjęte przez producenta i opisane w dokumentacji wniosku metody badania, zgodnie z art. 12 ust. 3 akapit pierwszy lit. i), są zadowalające;

3) mogą również sprawdzić, w szczególności poprzez konsultacje z odnośnym krajowym laboratorium Wspólnoty, że metody analityczne stosowane w celu wykrycia pozostałości przedstawione przez wnioskodawcę do celów art. 12 ust. 3 lit. j) tiret drugie, są zadowalające;

4) mogą, gdzie sytuacja tego wymaga, zażądać od wnioskodawcy dostarczenia dalszych informacji dotyczących pozycji, wymienionych w art. 12, 13a, 13b, 13c i 13d. W przypadku gdy właściwe organy podejmują taki tryb postępowania, ograniczenia czasowe określone w art. 21 podlegają zawieszeniu do czasu dostarczenia dalszych wymaganych danych. W podobny sposób, te ograniczenia czasowe zostają zawieszone na okres, który może być dany wnioskodawcy na przedłożenie pisemnych lub ustnych wyjaśnień.

▼B

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.

▼M1

Artykuł 25

1. Przyznając pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, właściwy organ informuje posiadacza skróconego opisu właściwości produktu, który zatwierdził.

2. Właściwy organ podejmuje wszelkie niezbędne środki w celu zapewnienia, że informacje dotyczące weterynaryjnego produktu leczniczego, w szczególności etykietowanie i ulotka dołączona do opakowania, są zgodne ze skróconym opisem właściwości produktu, zatwierdzonym w czasie przyznawania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub w jego następstwie.

3. Właściwy organ bezzwłocznie udostępnia publicznie pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wraz ze skróconym opisem właściwości

▼M1

produktu dla każdego weterynaryjnego produktu leczniczego, który został dopuszczony.

4. Właściwy organ opracowuje raport oceniający i uwagi dotyczące dokumentacji odnośnie do wyników badań farmaceutycznych, dotyczących bezpieczeństwa i pozostałości oraz prób przedklinicznych i klinicznych danego weterynaryjnego produktu leczniczego. Raport oceniający aktualizuje się z chwilą otrzymania nowych informacji istotnych dla oceny jakości, bezpieczeństwa i skuteczności danego weterynaryjnego produktu leczniczego.

Właściwy organ bezzwłocznie udostępnia publicznie raport oceniający i uzasadnienie jego opinii, po usunięciu wszelkich informacji poufnych handlowo.

▼B

Artykuł 26

▼M1

1. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu może wymagać od posiadacza umieszczenia na bezpośrednim i/lub zewnętrznym opakowaniu jednostkowym oraz na ulotce dołączonej do opakowania, w przypadku gdy jest ona wymagana, innych 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. 13–13d lub też z doświadczenia uzyskanego podczas stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego od wprowadzenia go do obrotu.

_____

3. W szczególnych okolicznościach i po konsultacji z wnioskodawcą, pozwolenie może zostać przyznane na podstawie obowiązującego wnioskodawcę wymogu, dotyczącego wprowadzenia szczególnych procedur, zwłaszcza dotyczących bezpieczeństwa weterynaryjnego produktu leczniczego, poinformowania właściwych organów o wszelkich zdarzeniach, związanych z jego stosowaniem i działaniach, jakie mają zostać podjęte. Pozwolenia takie mogą być przyznawane wyłącznie na podstawie obiektywnych i możliwych do zweryfikowania przyczyn. Kontynuacja pozwolenia powiązana jest z ponowną coroczną oceną tych warunków.

▼B

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 postęp 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.

▼M1

2. Właściwy organ może zażądać, aby wnioskodawca lub posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zapewnił wystarczającą ilość substancji w celu umożliwienia kontroli, prowadzonych w związku z określeniem obecności pozostałości danych weterynaryjnych produktów leczniczych.

Na wniosek właściwego organu, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu udostępnia swoją techniczną wiedzę fachową w celu ułatwienia wprowadzenia metody analitycznej wykrywania pozostałości weterynaryjnych produktów leczniczych w krajowym laboratorium referencyjnym, wyznaczonym zgodnie z dyrektywą Rady 96/23/WE z dnia 29 kwietnia 1996 r. w sprawie środków monitorowania niektórych

▼M1

substancji i ich pozostałości w żywych zwierzętach i produktach zwierzęcych ([1]).

3. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu niezwłocznie dostarcza właściwemu organowi wszelkie nowe informacje, jakie mogłyby pociągać za sobą zmiany danych lub dokumentów, określonych w art. 12 ust. 3, 13, 13a, 13b i 14 lub w załączniku I.

W szczególności, powiadamia on niezwłocznie właściwy organ o wszelkich zakazach lub ograniczeniach nałożonych przez właściwe organy krajów, w których weterynaryjny produkt leczniczy jest wprowadzany do obrotu oraz o wszelkich nowych informacjach, które mogłyby wpłynąć na ocenę korzyści i ryzyka danego weterynaryjnego produktu leczniczego.

W celu umożliwienia ciągłej oceny bilansu ryzyka i korzyści, właściwy organ może w dowolnym momencie zwrócić się do posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu o przesyłanie danych, ukazujących, że bilans ryzyka i korzyści pozostaje korzystny.

▼M1

———————

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

Artykuł 27a

Po przyznaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powiadamia właściwy organ Państwa Członkowskiego wydającego pozwolenie o terminie faktycznego wprowadzenia do obrotu weterynaryjnego produktu leczniczego w tym Państwie Członkowskim, biorąc pod uwagę różne dopuszczone postacie farmaceutyczne.

Posiadacz powiadamia również właściwy organ, jeżeli produkt przestaje być w obrocie w Państwie Członkowskim, tymczasowo lub na stałe. Powiadomienie takie, poza szczególnymi okolicznościami, następuje nie mniej niż na dwa miesiące przed przerwą we wprowadzaniu produktu do obrotu.

Na wniosek właściwego organu, w szczególności w kontekście kontroli farmaceutycznej, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dostarcza właściwemu organowi wszelkie dane odnoszące się do wielkość sprzedaży weterynaryjnego produktu leczniczego oraz wszelkie dane, jakie posiada, odnoszące się do ilości wydanych recept.

Artykuł 28

1. Bez uszczerbku dla ust. 4 i 5, pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest ważne przez okres pięciu lat.

2. Pozwolenie może ulec odnowieniu po okresie pięciu lat na podstawie ponownej oceny bilansu ryzyka i korzyści.

W tym celu, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu składa skonsolidowany wykaz wszystkich dokumentów złożonych w odniesieniu do jakości, bezpieczeństwa i skuteczności, włączając wszystkie wprowadzone warianty od czasu wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, co najmniej sześć miesięcy przed utratą ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zgodnie z ust. 1. Właściwy organ może zażądać, aby wnioskodawca złożył dokumenty zawarte w wykazie w dowolnym momencie.

———————

([1]) Dz.U. L 125 z 23.5.1996, str. 10. Dyrektywa zmieniona rozporządzeniem (WE) nr 806/2003 (Dz.U. L 122 z 16.5.2003, str. 1).

▼M1

3. Po jego odnowieniu, pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest ważne na czas nieograniczony, jeżeli właściwy organ nie podejmie decyzji, na uzasadnionych podstawach, odnoszących się do kontroli farmaceutycznej, dotyczącej przyznania dodatkowego pięcioletniego okresu odnowienia zgodnie z ust. 2.

4. Pozwolenie, po którego przyznaniu przez trzy lata nie następuje faktyczne wprowadzenie do obrotu dopuszczonego weterynaryjnego produktu leczniczego Państwie Członkowskim, wydającym pozwolenie, traci ważność.

5. Jeżeli dopuszczony weterynaryjny produkt leczniczy uprzednio wprowadzony do obrotu Państwie Członkowskim wydającym pozwolenie w istocie nie funkcjonuje w obrocie w tym Państwie Członkowskim przez okres trzech kolejnych lat, pozwolenie przyznane na ten weterynaryjny produkt leczniczy traci ważność.

6. Właściwy organ może, w szczególnych okolicznościach i na podstawie zasady ochrony zdrowia ludzi lub zwierząt, dopuścić wyłączenia od ust. 4 i 5. Takie wyłączenia są należycie uzasadnione.

▼B

Artykuł 29

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

▼M1

Artykuł 30

Wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu odmawia się, jeżeli dokumenty przedstawione właściwemu organowi nie są zgodne z art. 12–13d i art. 15.

Wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu odmawia się również, jeśli analiza dokumentów i szczegółowych danych wymienionych w art. 12 i art. 13 ust. 1 pozwala ustalić, że:

a) bilans ryzyka i korzyści weterynaryjnego produktu leczniczego jest, w dopuszczalnych warunkach stosowania, niekorzystny; w przypadku gdy wniosek dotyczy weterynaryjnego produktu leczniczego do użytku zootechnicznego, szczególną uwagę należy zwrócić na korzyści dla zdrowia zwierząt i ich dobrostanu oraz dla bezpieczeństwa konsumentów; lub

b) produkt nie ma skutków terapeutycznych lub składający wniosek nie przedstawił na nie wystarczających dowodów w odniesieniu do gatunków zwierząt, które mają być leczone; lub

c) jego skład jakościowy lub ilościowy jest niezgodny z podanym; lub

d) 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

e) etykiety lub ulotki dołączane do opakowania, proponowane przez wnioskodawcę nie są zgodne z niniejszą dyrektywą; lub

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

Jednakże jeżeli ramy legislacyjne Wspólnoty są w trakcie przyjmowania, właściwy organ może odmówić wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu weterynaryjnego produktu leczniczego, jeżeli takie działania są niezbędne w celu ochrony zdrowia publicznego, zdrowia konsumentów lub zdrowia zwierząt.

▼M1

Wnioskodawca lub posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jest odpowiedzialny za dokładność przedstawionych dokumentów i danych.

ROZDZIAŁ 4

Procedura wzajemnego uznawania i procedura zdecentralizowan

Artykuł 31

1. Ustanawia się grupę koordynacyjną w celu prowadzenia badań wszelkich kwestii, odnoszących się do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu weterynaryjnego produktu leczniczego w dwóch lub więcej Państwach Członkowskich zgodnie z procedurami, ustanowionymi w niniejszym rozdziale. Agencja zapewni prowadzenie sekretariatu tej grupy koordynacyjnej.

2. Grupa koordynacyjna złożona jest z jednego przedstawiciela każdego Państwa Członkowskiego, wyznaczonego na odnawialny okres trzech lat. Każdemu członkowi grupy może towarzyszyć ekspert.

3. Grupa koordynacyjna opracowuje swój regulamin wewnętrzny, który wchodzi w życie po uzyskaniu pozytywnej opinii Komisji. Regulamin ten podlega publikacji.

Artykuł 32

1. W związku z przyznaniem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu weterynaryjnego produktu leczniczego w więcej niż w jednym Państwie Członkowskim, wnioskodawca składa wniosek oparty na identycznej dokumentacji w tych Państwach Członkowskich. Dokumentacja ta zawiera wszelkie informacje administracyjne i naukowe oraz dokumentację techniczną, określoną w art. 12–14. Składane dokumenty obejmują wykaz Państw Członkowskich, których wniosek dotyczy.

Wnioskodawca żąda, aby jedno Państwo Członkowskie pełniło funkcję referencyjnego Państwa Członkowskiego i przygotowywało raport oceniający w odniesieniu do weterynaryjnego produktu leczniczego zgodnie z ust. 2 lub 3.

Gdzie stosowne, raport oceniający zawiera ocenę do celów art. 13 ust. 5 lub art. 13a ust. 3.

2. Jeżeli weterynaryjny produkt leczniczy miał już uzyskane pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w momencie składania wniosku, zainteresowane Państwa Członkowskie uznają pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przyznane przez referencyjne Państwo Członkowskie. W tym celu, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zwraca się z wnioskiem do referencyjnego Państwa Członkowskiego o przygotowanie raportu oceniającego w odniesieniu do weterynaryjnego produktu leczniczego lub, jeżeli to konieczne, o uaktualnienie istniejącego raportu oceniającego. Referencyjne Państwo Członkowskie przygotowuje lub uaktualnia raport oceniający w terminie 90 dni od daty otrzymania ważnego wniosku. Raport oceniający wraz z zatwierdzonym skróconym opisem właściwości produktu, etykietą i ulotką dołączaną do opakowania przekazywane jest zainteresowanemu Państwu Członkowskiemu i wnioskodawcy.

3. Jeżeli weterynaryjny produkt leczniczy nie uzyskał pozwolenia do czasu złożenia wniosku, wnioskodawca zwraca się z wnioskiem do referencyjnego Państwa Członkowskiego o przygotowanie projektu raportu oceniającego oraz projektów skróconych opisów właściwości produktu, etykiety oraz ulotki dołączanej do opakowania. Referencyjne Państwo Członkowskie przygotowuje te projekty w terminie 120 dni od daty otrzymania ważnego wniosku oraz przesyła je zainteresowanemu Państwu Członkowskiemu i wnioskodawcy.

4. W terminie 90 dni po otrzymaniu dokumentów, określonych w ust. 2 i 3, zainteresowane Państwa Członkowskie zatwierdzają raport

▼M1

oceniający, skrócony opis właściwości produktu, etykiety i ulotkę dołączaną do opakowania oraz informują o tym referencyjne Państwo Członkowskie. Referencyjne Państwo Członkowskie dokonuje rejestracji porozumienia między wszystkimi stronami, zamyka procedurę i powiadamia o tym wnioskodawcę.

5. Każde Państwo Członkowskie, w którym złożony został wniosek na podstawie ust. 1 przyjmuje decyzję zgodnie z zatwierdzonym raportem oceniającym, skróconym opisem właściwości produktu, etykietami i ulotką dołączaną do opakowania w terminie 30 dni od potwierdzenia zawarcia porozumienia.

Artykuł 33

1. Jeżeli Państwo Członkowskie nie może, w trakcie okresu dopuszczonego w art. 32 ust. 4, zgodzić się na raport oceniający, skrócony opis właściwości produktu, etykietę oraz ulotkę dołączaną do opakowania z uwagi na potencjalne poważne ryzyko dla zdrowia ludzi lub zwierząt lub dla środowiska naturalnego, należy dostarczyć szczegółowe zestawienie przyczyn referencyjnemu Państwu Członkowskiemu, pozostałym zainteresowanym Państwom Członkowskim i wnioskodawcy. Kwestie będące przedmiotem nieporozumienia zgłaszane są bezzwłocznie grupie koordynacyjnej.

Jeżeli Państwo Członkowskie, do którego został skierowany wniosek, przywoła przyczyny, określone w art. 71 ust. 1, nie jest ono już uważane jako Państwo Członkowskie, którego to dotyczy na podstawie niniejszego rozdziału.

2. Komisja przyjmuje wytyczne, określające potencjalne poważne ryzyko dla zdrowia ludzi lub zwierząt lub dla środowiska naturalnego.

3. W ramach grupy koordynacyjnej, wszystkie Państwa Członkowskie określone w ust. 1 podejmują wszelkie możliwe wysiłki w celu osiągnięcia porozumienia w sprawie działań, jakie należy podjąć. Powinny one dać wnioskodawcy możliwość przedstawienia swojego punktu widzenia ustnie lub na piśmie. Jeżeli, w ciągu 60 dni od daty poinformowania o przyczynach braku zgody grupy koordynacyjnej, Państwa Członkowskie osiągną porozumienie, Referencyjne Państwo Członkowskie rejestruje porozumienie, zamyka procedurę i informuje o tym wnioskodawcę. Przepisy art. 32 ust. 5 stosuje się.

4. Jeżeli w ciągu 60 dni Państwa Członkowskie nie osiągną porozumienia, Agencja zostaje niezwłocznie poinformowana w związku z zastosowaniem procedury przewidzianej w art. 36, 37 i 38. Agencja otrzymuje szczegółowy opis spraw, w których osiągnięcie porozumienia nie było możliwe i uzasadnienie przyczyn nieporozumienia. Składający wniosek otrzymuje kopię tej informacji.

5. Natychmiast po poinformowaniu wnioskodawcy, że sprawa została skierowana do Agencji, przesyła on niezwłocznie do Agencji kopię takiej informacji i dokumentów wskazanych w pierwszym akapicie art. 32 ust. 1.

6. W przypadku określonym w ust. 4, Państwa Członkowskie, które zatwierdziły raport oceniający, skrócony opis właściwości produktu etykietę i ulotkę dołączaną do opakowania, Referencyjne Państwo Członkowskie może, na wniosek wnioskodawcy, przyznać pozwolenie na dopuszczenie do obrotu weterynaryjnego produktu leczniczego, nie czekając na wyniki procedury przewidzianej w art. 36. W takim przypadku pozwolenie przyznawane jest bez uszczerbku dla wyników tej procedury.

Artykuł 34

1. Jeśli dwa lub więcej wniosków przedłożonych zgodnie z art. 12–14 zostało przygotowanych w sprawie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu określonego weterynaryjnego produktu leczniczego a Państwa

▼M1

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 ds. Produktów Leczniczych do Użytku Weterynaryjnego celem zastosowania procedury przewidzianej w art. 36, 37 i 38.

2. W celu wspierania harmonizacji weterynaryjnych produktów leczniczych dopuszczonych we Wspólnocie oraz wzmocnienia skuteczności przepisów art. 10 i 11, Państwa Członkowskie przesyłają grupie koordynacyjnej, nie później niż dnia 30 kwietnia 2005 r., wykaz weterynaryjnych produktów leczniczych, dla których należy przygotować zharmonizowany skrócony opis właściwości.

Grupa koordynacyjna akceptuje wykaz produktów leczniczych na podstawie propozycji przesłanych przez Państwa Członkowskie oraz przesyła wykaz do Komisji.

Produkty lecznicze wymienione w wykazie są przedmiotem przepisów ust. 1 zgodnie z harmonogramem ustanowionym we współpracy z Agencją.

Komisja, działając we współpracy z Agencją i uwzględniając poglądy zainteresowanych stron, akceptuje ostateczną wersję wykazu i harmonogram.

Artykuł 35

1. Państwa Członkowskie lub Komisja lub składający wniosek lub posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, w szczególnych przypadkach, gdy dotyczy to interesów Wspólnoty, przekazują sprawę Komitetowi w celu zastosowania procedury przewidzianej w art. 36, 37 i 38 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.

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

2. W przypadku gdy skierowanie do Komitetu dotyczy szeregu produktów leczniczych lub klasy terapeutycznej, Agencja może ograniczyć procedurę do poszczególnych części pozwolenia.

W takim przypadku art. 39 stosuje się tych produktów leczniczych wyłącznie, jeżeli są one objęte procedurą wydawania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, określonej w niniejszym rozdziale.

Artykuł 36

1. Gdy dokonano odniesienia do procedury określonej w niniejszym artykule, to Komitet rozpatruje daną sprawę oraz wydaje uzasadnioną opinię w ciągu 60 dni od daty przekazania mu sprawy.

Jednakże w sprawach przekazanych do Komitetu zgodnie z art. 34 i 35, okres ten może być przedłużony przez Komitet na kolejny okres, trwający do 90 dni, biorąc pod uwagę opinie zainteresowanych posiadaczy pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.

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

▼M1

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

3. Przed wydaniem opinii, Komitet zapewni wnioskodawcy lub posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu możliwość przedstawienia wyjaśnień w formie pisemnej bądź ustnej w określonym przez Komitet terminie.

Opinia Komitetu obejmuje projekt skróconego opisu właściwości produktu oraz projekty etykiet i ulotek dołączonych do opakowania.

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 wnioskodawcę lub posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jeśli opinia Komitetu jest następująca:

— wniosek nie spełnia kryteriów wymaganych dla wydania pozwolenia, lub

— streszczenie właściwości 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 zawieszone, zmienione lub wycofane.

W ciągu 15 dni od otrzymania opinii, wnioskodawca lub posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu może powiadomić Agencję w formie pisemnej o swoim zamiarze złożenia wniosku o ponowne rozpatrzenie opinii. W tym przypadku przesyła on do Agencji szczegółowe uzasadnienie odwołania, w ciągu 60 dni od otrzymania opinii.

W ciągu 60 dni następujących po otrzymaniu uzasadnienia odwołania, Komitet ponownie rozpatruje opinię zgodnie z czwartym akapitem art. 62 ust. 1 rozporządzenia (WE) nr 726/2004. Uzasadnienie ustalonych wniosków załączane jest do raportu oceniającego, określonego w ust. 5 niniejszego artykułu.

5. W okresie 15 dni od daty jej przyjęcia, Agencja przedstawia opinię końcową Komitetu Państwom Członkowskim, Komisji, wnioskodawcy i posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, wraz ze sprawozdaniem opisującym ocenę weterynaryjnego produktu leczniczego i uzasadnienie swoich wniosków.

W przypadku pozytywnej opinii w sprawie wydania lub utrzymania w mocy pozwolenia na wprowadzenie do obrotu danego weterynaryjnego produktu leczniczego, następujące dokumenty są załączane do opinii:

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;

c) szczegóły dotyczące zalecanych warunków lub ograniczeń w odniesieniu do bezpiecznego i skutecznego stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego; oraz

▼M1

d) projekty etykiet i ulotek dołączanych do opakowania.

Artykuł 37

W ciągu 15 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 dotyczącej zgody na wydanie pozwolenia na wprowadzenie do obrotu, załącza się dokumenty wymienione w art. 36 ust. 5.

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

Projekt decyzji zostaje przekazany Państwom Członkowskim i wnioskodawcy lub posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

▼B

Artykuł 38

▼M1

1. Komisja podejmuje ostateczną decyzję zgodnie z i w ciągu 15 dni od zakończenia procedury określonej w art. 89 ust. 3.

▼B

2. Regulamin Stałego Komitetu ustanowionego na podstawie art. 89 ust. 1 dostosowany jest w taki sposób, aby uwzględniał zadania ciążące 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,

▼M1

— Państwa Członkowskie mają 22 dni na przesłanie uwag na piśmie do projektu decyzji do Komisja. Jednakże jeżeli decyzja musi zostać podjęta w trybie pilnym, krótszy limit czasowy może zostać ustalony przez Przewodniczącego w zależności od stopnia pilności. Limit ten, poza wyjątkowymi okolicznościami, nie jest krótszy niż 5 dni,

— Państwa Członkowskie mają możliwość złożenia pisemnego wniosku, dotyczącego omawiania projektu decyzji w trakcie posiedzenia plenarnego Stałego Komitetu.

▼B

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.

▼M1

3. Decyzja, określona w ust. 1 skierowana jest do wszystkich Państw Członkowskich i przekazana posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub wnioskodawcy do wiadomości. Zainteresowane Państwa Członkowskie i Referencyjne Państwo Członkowskie, w ciągu 30 dni od daty ogłoszenia decyzji 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.

▼B

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.

▼M1

_____

▼B

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 podjecie 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.

▼M1

2. Co najmniej raz na dziesięć lat Komisja publikuje sprawozdanie w sprawie nabytych doświadczeń na podstawie procedur, określonych w tym rozdziale oraz proponuje niezbędne zmiany w celu usprawnienia tych procedur. Komisja przedstawia to sprawozdanie Parlamentowi Europejskiemu i Radzie.

Artykuł 43

Artykuł 33 ust. 4, 5 i 6 oraz art. 34–38 nie mają zastosowania do homeopatycznych weterynaryjnych produktów leczniczych określonych w art. 17.

▼M1

Przepisy art. 32–38 nie mają zastosowania do homeopatycznych weterynaryjnych produktów leczniczych określonych w art. 19 ust. 2.

▼B

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.

▼M1

4. Państwo Członkowskie przesyła Agencji kopię pozwoleń na wytwarzanie określone w ust. 1. Agencja wprowadza te informacje do bazy danych Wspólnoty, określonej w art. 80 ust. 6.

▼B

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

▼B

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 zawieszone 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;

▼M1

f) odpowiada zasadom i wytycznym dotyczącym dobrej praktyki wytwarzania produktów leczniczych oraz stosowania w charakterze materiałów początkowych wyłącznie substancji czynnych, które zostały wytworzone zgodnie ze szczegółowymi wytycznymi dotyczącymi dobrej praktyki wytwarzania w sprawie materiałów początkowych.

▼B

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.

▼M1

Artykuł 50a

1. Do celów niniejszej dyrektywy, wytwarzanie substancji czynnych, stosowanych jako materiały początkowe, obejmuje kompletne lub częściowe wytwarzanie lub przywóz substancji czynnej stosowanej w charakterze materiału początkowego, określonego w załączniku I sekcja C część 2, oraz różne procesy rozdzielania, pakowania lub prezentacji przed wprowadzeniem do weterynaryjnego produktu leczniczego, włączając ponowne pakowanie, ponowne etykietowanie, takie jak zastosowane zostało przez dystrybutora materiału początkowego.

2. Wszelkie zmiany, jakie mogą być niezbędne dla dostosowania przepisów niniejszego artykułu do postępu naukowego i technicznego mogą być dokonane zgodnie z procedurą określoną w art. 89 ust. 2.

▼B

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.

▼M1

Zasady dobrej praktyki wytwarzania w odniesieniu do wytwarzania substancji czynnych stosowanych jako materiały początkowe, określone w art. 50 lit. f) zostają przyjęte w formie szczegółowych wytycznych.

Komisja publikuje również wytyczne dotyczące formy i treści pozwolenia, określonego w art. 44 ust. 1, sprawozdania, określone w art. 80 ust. 3 oraz dotyczące formy i treści certyfikatu dobrej praktyki wytwarzania, określonego w art. 80 ust. 5.

▼B

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

▼B

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

▼M1

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

▼B

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.

▼B

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 przedsiębiorstwach, 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

▼M1

1. Osoba zaangażowana, w Państwie Członkowskim, w działalność osoby, określonej w art. 52 ust. 1, w dniu, od którego dyrektywa 81/851/EWG ma zastosowanie, nie stosując się do przepisów art. 53, uznana jest za kwalifikującą się do dalszej działalności w tym zakresie we Wspólnocie.

▼B

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;

▼M1

b) w przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych pochodzących z państw trzecich, nawet jeżeli został on wytworzony we Wspólnocie, 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.

▼B

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. ►M1 Poza przypadkiem produktów leczniczych określonych w art. 17 ust. 1, właściwy organ zatwierdza bezpośrednie opakowanie i zewnętrzne opakowanie weterynaryjnych produktów leczniczych. Opakowanie opatrzone jest następującymi informacjami, które odpowiadają danym szczegółowym i dokumentom zapewnionym na podstawie art. 12–13d oraz skróconemu opisowi właściwości produktu oraz występują zapisane czytelnymi literami: ◄

▼M1

a) nazwa produktu leczniczego, po której podane jest jego stężenie i forma farmaceutyczna. Nazwa zwyczajowa jest podana, jeżeli produkt leczniczy zawiera wyłącznie jedną substancję czynną, a jego nazwa jest nazwą utworzoną;

b) informacje dotyczące substancji czynnych wyrażone jakościowo i ilościowo na jednostkę lub według postaci podawania na daną objętość lub wagę, przy użyciu nazw zwyczajowych;

▼B

c) numer partii towaru;

d) numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;

▼M1

e) nazwisko lub nazwa firmy oraz stały adres lub adres prowadzenia działalności posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz, gdzie stosowne, przedstawiciela wyznaczonego przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;

f) gatunki zwierząt, dla których przeznaczony jest weterynaryjny produkt leczniczy; metoda i, jeżeli to niezbędne, sposób podawania; należy zostawić wolne miejsce w celu umieszenia zalecanych dawek;

g) okres wycofania weterynaryjnych produktów leczniczych, które mają być podawane gatunkom zwierząt służącym do produkcji żywności, w odniesieniu do wszystkich gatunków, których to dotyczy oraz do różnych środków spożywczych, których to dotyczy (mięso i podroby, jaja, mleko, miód), włączając te, dla których okres wycofania wynosi zero;

▼B

h) data ważności, podana w sposób jasny;

i) specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu, jeśli takie istnieją;

▼M1

j) szczególne środki ostrożności odnoszące się do pozbywania się niewykorzystanych produktów leczniczych lub odpadów pochodzących z weterynaryjnych produktów leczniczych, gdzie stosowne, jak również w odniesieniu do wszelkich właściwych systemów i miejsc ich przechowywania;

▼B

k) szczegółowe dane wymagane do wykazania, na podstawie art. 26 ust. 1, jeśli takie istnieją;

▼M1

l) wyrazy „Wyłącznie do leczenia zwierząt”; lub, w przypadku produktów leczniczych, określonych w art. 67, wyrazy „Wyłącznie do leczenia zwierząt - wydaje się wyłącznie z przepisy lekarza weterynarii”.

▼B

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.

▼M1

5. W przypadku produktów leczniczych, którym przyznano pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na mocy rozporządzenia (WE) nr 726/2004, Państwa Członkowskie mogą zezwolić lub zażądać, aby

▼M1

zewnętrzne opakowanie było opatrzone dodatkowymi informacjami, dotyczącymi dystrybucji, posiadania, sprzedaży lub innych niezbędnych środków ostrożności, pod warunkiem że takie informacje nie stanowią naruszenie prawa wspólnotowego lub warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz, że nie mają one charakteru reklamowego.

Te dodatkowe informacje zamieszczone są w polu ograniczonym niebieską linią, w celu wyraźnego oddzielenia ich od informacji, określonych w ust. 1.

▼B

Artykuł 59

▼M1

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

▼B

— nazwa weterynaryjnego produktu leczniczego,

— ilość substancji czynnych,

— sposób podawania,

— numer partii towaru,

— data ważności,

— wyrazy „Do stosowania wyłącznie u zwierząt”.

▼M1

2. W przypadku małych opakowań bezpośrednich, zawierających jednostkowe dawki, 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 opakowaniu bezpośrednim 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 opakowaniu bezpośrednim.

▼B

Artykuł 61

▼M1

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 opakowanie bezpośrednie i opakowanie zewnętrzne. 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. Ulotka dołączana do opakowania sporządzona jest w taki sposób, aby była ona zrozumiała dla ogółu społeczeństwa oraz w języku lub językach urzędowych Państwa Członkowskiego, w którym produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu.

Akapit pierwszy nie stanowi przeszkody, aby ulotka dołączona do opakowania była sporządzona w kilku językach, pod warunkiem że podane informacje są identyczne we wszystkich językach.

Właściwe organy mogą zwolnić etykiety i ulotki dołączane do opakowania konkretnych weterynaryjnych produktów leczniczych

▼M1

z obowiązku zamieszczania niektórych danych oraz ulotki mogą być sporządzone w języku lub językach urzędowych Państwa Członkowskiego, w którym produkt jest wprowadzany do obrotu, jeżeli produkt jest przeznaczony do podawania wyłącznie przez lekarza weterynarii.

2. Właściwe organy zatwierdzają ulotki dołączane do opakowania. Ulotki zawierają co najmniej następujące informacje we wskazanej kolejności, które odpowiadają danym i dokumentom dostarczonym na podstawie art. 12–13d oraz zatwierdzony skrócony opis właściwości produktu:

a) nazwisko lub nazwę firmy i stały adres lub adres siedziby firmy posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz producenta oraz, gdzie stosowne, przedstawiciela posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;

b) nazwę weterynaryjnego produktu leczniczego, po której następuje jego stężenie i postać farmaceutyczna. Nazwa zwyczajowa zostaje zamieszczona, jeżeli produkt zawiera tylko jedną substancję aktywną, a jego nazwa jest nazwą utworzoną. W przypadku gdy produkt leczniczy jest dopuszczony zgodnie z procedurą przewidzianą w art. 31–43 pod różnymi nazwami w zainteresowanych Państwach Członkowskich, wykaz nazw dopuszczonych w każdym z Państw Członkowskich;

▼B

c) wskazania terapeutyczne;

d) przeciwwskazania i działania niepożądane, tak dalece jak te szczegóły 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;

▼M1

_____

Artykuł 62

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

▼B

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.

▼B

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".

▼M1

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

— naukowa nazwa składnika lub składników, po której następuje stopień rozcieńczenia, przy zastosowaniu symboli farmakopei stosowanej zgodnie z art. 1 pkt 8. Jeżeli homeopatyczny weterynaryjny produkt leczniczy składa się z więcej niż jednego składnika, etykieta może zawierać utworzoną nazwę obok naukowych nazw składników,

▼B

— 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.

▼M1

TYTUŁ VI

POSIADANIE, DYSTRYBUCJA I WYDAWANIE WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

▼B

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.

▼B

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.

▼M1

3a. Posiadacz pozwolenia na dystrybucję posiada plan w sytuacjach nagłych, gwarantujący skuteczne wykonanie wszelkich operacji wstecznych, zleconych przez właściwe organy lub podjętych we współpracy z producentem leczniczego produktu przedmiotowego lub z posiadaczem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

▼B

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.

▼M1

5. Dystrybutor, nie będący posiadaczem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, który wwozi produkt z innego Państwa Członkowskiego powiadamia posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz właściwy organ w Państwie Członkowskim, do którego produkt będzie przywieziony o swoim zamiarze przywiezienia go. W przypadku produktów, którym nie przyznano pozwolenia w zastosowaniu rozporządzenia (WE) nr 726/2004, powiadomienie właściwego organu jest bez uszczerbku dla dodatkowych procedur przewidzianych w przepisach prawnych tego Państwa Członkowskiego.

▼B

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.

▼M1

2. Każda osoba, której udzielono zezwolenia na mocy ust. 1 na wydawanie weterynaryjnych produktów leczniczych podlega wymogowi prowadzenia szczegółowych zapisów dotyczących weterynaryjnych produktów leczniczych, które mogą być wydawane wyłącznie na receptę, przy czym w odniesieniu do każdej transakcji przychodzącej i wychodzącej należy prowadzić zapis następujących informacji:

▼B

a) data;

b) szczegółowe określenie weterynaryjnego produktu leczniczego;

▼B

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.

▼M1

Zapisy te są udostępniane w celu prowadzenia inspekcji przez właściwe organy przez okres pięciu lat.

3. Państwa Członkowskie mogą zezwolić na wydawanie na ich terytorium weterynaryjnych produktów leczniczych dla zwierząt służących do produkcji żywności, na które wymagane jest przedstawienie recepty przez lub pod nadzorem osoby zarejestrowanej w tym celu, która przedstawi gwarancje posiadanych kwalifikacji, prowadzenie księgowości i przygotowywanie sprawozdań zgodnie z prawem krajowym. Państwa Członkowskie powiadamiają Komisję o odnośnych przepisach prawa krajowego. Przepis ten nie ma zastosowania do wydawania weterynaryjnych produktów leczniczych do leczenia doustnego lub pozajelitowego infekcji bakteryjnych.

_____

▼B

Artykuł 67

▼M1

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

▼B

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;

▼M1

aa) weterynaryjne produkty lecznicze dla zwierząt służących do produkcji żywności.

Jednakże Państwa Członkowskie mogą przyznać wyłączenia od tego wymogu zgodnie z kryteriami ustanowionymi zgodnie z procedurą określoną w art. 89 ust. 2.

Państwa Członkowskie mogą nadal stosować przepisy krajowe aż do:

i) terminu stosowania decyzji przyjętej zgodnie z pierwszym akapitem; lub

ii) dnia 1 stycznia 2007 r., jeżeli decyzja taka nie zostanie przyjęta do dnia 31 grudnia 2006 r.;

▼B

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,

▼M1

_____

▼B

— 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;

▼M1

d) formuła urzędowa, w rozumieniu art. 3 ust. 2 lit. b), przeznaczona dla zwierząt służących do produkcji żywności.

Państwa Członkowskie podejmują wszelkie niezbędne środki w celu zapewnienia, że, w przypadku produktów leczniczych wydawanych wyłącznie na receptę, ilość objęta receptą i wydana jest ograniczona do ilości minimalnej wymaganej do danego leczenia lub terapii.

Ponadto, recepta wymagana jest na nowe weterynaryjne produkty lecznicze, zawierające substancję czynną, która została dopuszczona do użytku w weterynaryjnych produktach leczniczych na mniej niż pięć lat.

▼B

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, przeciwzakaźne, 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

▼M1

Państwa Członkowskie zapewniają, że właściciele lub hodowcy zwierząt służących do produkcji żywności mogą przedstawić dowody nabycia, posiadania i podawania weterynaryjnych produktów leczniczych takim zwierzętom przez okres pięciu lat od ich podania, włączając sytuację, w której zwierzę zostaje ubite w ciągu tych pięciu lat.

▼B

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

▼B

a) datę;

b) nazwę weterynaryjnego produktu leczniczego;

c) ilość;

d) nazwę i adres dostawcy produktu leczniczego;

e) identyfikację leczonych zwierząt.

Artykuł 70

▼M1

W drodze odstępstwa od na art. 9 i nie naruszając art. 67, Państwa Członkowskie zapewniają, że lekarze weterynarii świadczący usługi w innym Państwie Członkowskim mogą zabrać ze sobą i podawać zwierzętom małe ilości weterynaryjnych produktów leczniczych, nieprzekraczających 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"), pod warunkiem że spełnione są poniższe warunki:

▼B

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.

▼B

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 stwierdzaniu 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.

▼M1

Państwo Członkowskie może również powołać się na przepisy pierwszego akapitu w celu wstrzymania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zgodnie z procedurą zdecentralizowaną, przewidzianą w art. 31–43.

▼B

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.

▼M1

2. Państwa Członkowskie mogą nałożyć szczególne wymagania na lekarzy weterynarii innych niż osoby wykwalifikowane do pracy w służbie zdrowia w odniesieniu do zgłaszania podejrzanych działań niepożądanych lub działań niepożądanych u zwierząt i u ludzi.

▼B

Artykuł 73

▼M1

W celu zapewnienia przyjęcia właściwych i zharmonizowanych 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.

▼B

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

▼M1

Państwa Członkowskie zapewniają, że odpowiednie informacje, zebrane w ramach funkcjonowania tego systemu, są przekazywane innym Państwom Członkowskim i Agencji. Informacje te są umieszczane w bazie danych, określonej w art. 57 ust. 1 akapit drugi lit. k) rozporządzenia (WE) nr 726/2004 i są stale dostępne dla wszystkich Państw Członkowskich oraz bezzwłocznie przekazywane ogółowi społeczeństwa.

▼B

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.

▼M1

Artykuł 73a

Zarządzanie funduszami przeznaczonymi na działania, związane z kontrolą farmaceutyczną, funkcjonowanie sieci komunikacyjnych i nadzór rynku są przedmiotem stałej kontroli właściwych organów w celu zagwarantowania ich niezależności.

▼B

Artykuł 74

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

▼M1

Ta wykwalifikowana osoba zamieszkuje na stałe we Wspólnocie i ponosi odpowiedzialność za:

▼B

a) utworzenie i utrzymywanie systemu, który zapewnia, że informacje o wszystkich podejrzanych działań 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 właściwe 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.

▼M1

Artykuł 75

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

Z wyjątkiem wyjątkowych okoliczności, informacje o tych reakcjach są przekazywane drogą elektroniczną w formie sprawozdania zgodnie z wytycznymi, określonymi w art. 77 ust. 1.

▼M1

2. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zapisuje informacje dotyczące wszelkich podejrzewanych poważnych działań niepożądanych i działań niepożądanych u ludzi odnoszących się do stosowania weterynaryjnych produktów leczniczych, które zwracają jego uwagę, oraz informuje o nich bezzwłocznie właściwy organ Państwa Członkowskiego, na terytorium którego taki przypadek miał miejsce i nie później niż 15 dni po otrzymaniu takich informacji.

Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zapisuje również wszystkie podejrzewane poważne działania niepożądane i niepożądane działania u ludzi odnoszące się do stosowania weterynaryjnych produktów leczniczych, co do których może on posiadać wiedzę oraz przekazuje informacje na ten temat niezwłocznie właściwym organom Państw Członkowskich, na terytorium których przypadek taki miał miejsce i nie później niż 15 dni następujących po otrzymaniu informacji.

3. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zapewnia, że wszystkie podejrzane poważne nieoczekiwane działania niepożądane u zwierząt i u ludzi oraz wszelkie podejrzane przenoszenie za pośrednictwem weterynaryjnego produktu leczniczego wszelkich czynników zakaźnych, pojawiających się na terytorium państwa trzeciego są przesyłane w formie sprawozdania zgodnie z wytycznymi, określonymi w art. 77 ust. 1, tak aby były one dostępne dla Agencji i właściwych organów Państw Członkowskich, w których weterynaryjny produkt leczniczy jest dopuszczony i nie później niż 15 dni następujących po otrzymaniu informacji.

4. W drodze odstępstwa od ust. 2 i 3, w przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych, objętych dyrektywą 87/22/EWG, które były przedmiotem procedur dopuszczenia na mocy art. 31 i 32 niniejszej dyrektywy lub były przedmiotem procedur, przewidzianych w 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 mające miejsce we Wspólnocie są zgłaszane w taki sposób, aby umożliwić dostęp do nich referencyjnemu Państwu Członkowskiemu lub właściwemu organowi, wyznaczonemu jako referencyjne Państwo Członkowskie. Referencyjne Państwo Członkowskie przyjmuje na siebie odpowiedzialność za analizę i realizację wszelkich tego rodzaju działań niepożądanych.

5. Jeżeli inne wymogi nie zostały ustanowione jako warunek przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub w okresie późniejszym, niż wskazano w wytycznych, określonych w art. 77 ust. 1, sprawozdania dotyczące wszystkich działań niepożądanych składane są do właściwych organów w formie okresowych uaktualnianych sprawozdaniach dotyczących bezpieczeństwa, niezwłocznie na wniosek lub co najmniej co sześć miesięcy po przyznaniu pozwolenia na wprowadzenie do obrotu. Okresowe uaktualniane sprawozdania dotyczące bezpieczeństwa są również przekazywane niezwłocznie na wniosek lub co najmniej co sześć w trakcie pierwszych dwóch lat, następujących po wstępnym wprowadzaniu do obrotu oraz raz w roku w ciągu kolejnych dwóch lat. W późniejszym okresie sprawozdania składane są w odstępach trzyletnich lub niezwłocznie na wniosek.

Okresowo aktualizowane sprawozdanie bezpieczeństwa zawiera naukową ocenę korzyści i ryzyka płynących ze stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego.

6. Zmiany do ust. 5 mogą być przyjmowane zgodnie z procedurą określoną w art. 89 ust. 2 w świetle doświadczeń zdobytych w trakcie ich funkcjonowania.

7. W ślad za udzieleniem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu może wnioskować o zmianę przedziałów czasowych, określonych w ust. 5 niniejszego

▼M1

artykułu, zgodnie z procedurą ustanowioną przez rozporządzenie Komisji (WE) nr 1084/2003 ([1]).

8. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie może przekazać informacji odnoszących się do spraw związanych z kontrolą ogółowi społeczeństwa, odnoszących się do dopuszczonego weterynaryjnego produktu leczniczego bez uprzedniej jednoczesnej notyfikacji właściwych organów.

W każdym przypadku, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zapewnia, że takie informacje są przedstawione w sposób obiektywny i nie budzący wątpliwości.

Państwa Członkowskie podejmują wszelkie niezbędne środki w celu zapewnienia, że posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, który nie spełni tych obowiązków poddany jest skutecznym, proporcjonalnym i odstraszającym karom.

▼B

Artykuł 76

▼M1

1. Agencja, we współpracy z Państwami Członkowskimi i Komisją, ustanawia sieć przetwarzania danych w celu ułatwienia wymiany informacji związanych z kontrolą farmaceutyczną, dotyczących weterynaryjnych produktów leczniczych będących w obrocie we Wspólnocie w celu umożliwienia właściwym organom wymiany informacji w tym samym czasie.

▼B

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.

▼M1

Zgodnie z tymi wytycznymi posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu posługuje się przyjętą międzynarodową terminologią, odnoszącą się do produktów leczniczych przy przygotowywaniu sprawozdań w sprawie działań niepożądanych.

Komisja publikuje te wytyczne, uwzględniające międzynarodowe działania ukierunkowane na wprowadzanie harmonizacji w dziedzinie kontroli farmaceutycznej.

([1]) Dz.U. L 159 z 27.6.2003, str. 1.

▼B

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 pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinno być zawieszone, wycofane 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.

▼M1

2. W przypadkach, gdy niezbędne jest działanie w sytuacjach nagłych, 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.

3. W przypadku gdy Agencja jest informowana zgodnie z ust. 1 lub 2, wydaje ona opinię najwcześniej jak to możliwe, w zależności od pilności sprawy.

Na podstawie tej opinii, Komisja może zwrócić się do Państw Członkowskich, w których weterynaryjny produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu, o podjęcie niezwłocznie środków tymczasowych niezwłocznie.

Ostateczne środki przyjmowane są zgodnie z procedurą, określoną w art. 89 ust. 3.

▼B

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

▼M1

1. Właściwy organ Państwa Członkowskiego, którego to dotyczy, zapewnia, poprzez prowadzenie wielokrotnych inspekcji, jeżeli to konieczne, niezapowiedzianych inspekcji oraz gdzie stosowne, poprzez zwracanie się do Urzędowego Laboratorium Kontroli Leczniczej lub do laboratorium wyznaczonego w tym celu o przeprowadzenie badań na próbkach, potwierdzających, że wymogi odnoszące się do weterynaryjnych produktów leczniczych są spełniane.

Właściwy organ może również prowadzić niezapowiedziane kontrole w siedzibach producentów substancji czynnych, które są stosowane jako materiał początkowy dla weterynaryjnych produktów leczniczych, jak również siedziby posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w każdym przypadku, gdy uzna, że są uzasadnione podstawy, aby podejrzewać niezgodność z przepisami art. 51. Inspekcje takie mogą również być prowadzone na wniosek innego Państwa Członkowskiego, Komisji lub Agencji.

▼M1

W celu zweryfikowania danych przekazanych w związku z uzyskaniem certyfikatu zgodności z monografiami Farmakopei Europejskiej, organ do spraw standaryzacji nomenklatury i norm jakościowych w rozumieniu Konwencji w sprawie opracowania Farmakopei Europejskiej ([1]) (Europejska Dyrekcja ds. Jakości Środków Leczniczych) może zwrócić się do Komisji lub do Agencji o wystąpienie z wnioskiem w sprawie przeprowadzenia takiej inspekcji, jeżeli materiał początkowy, którego to dotyczy, jest przedmiotem monografii Farmakopei Europejskiej.

Właściwy organ Państwa Członkowskiego, którego to dotyczy, może prowadzić inspekcje materiałów początkowych na wniosek własny producenta.

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

a) prowadzenia inspekcji jednostek produkcyjnych lub handlowych oraz wszelkich laboratoriów, którym posiadacz pozwolenia na produkcję zlecił zadanie przeprowadzenia badań kontrolnych na podstawie art. 24;

b) pobierania próbek, włączając w związku z niezależną analizą prowadzoną przez Urzędowe Laboratorium Kontroli Leczniczej lub laboratorium wyznaczone w tym celu przez Państwo Członkowskie;

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;

d) prowadzenia inspekcji lokali, zapisów i dokumentów posiadaczy pozwoleń na dopuszczenie do obrotu lub jakichkolwiek firm, prowadzących działalność opisaną w tytule VII, w szczególności jego art. 74 i 75, w imieniu posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

▼B

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.

▼M1

3. Upoważnieni przedstawiciele właściwych organów przygotowują sprawozdanie po każdej z inspekcji, wymienionych w ust. 1 stanowiącej o tym, czy zasady i wytyczne dotyczące dobrej praktyki wytwarzania, określonej w art. 51 lub, gdzie stosowne, wymogi określone w tytule VII, są spełniane. Producent lub posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu podlegający inspekcji jest informowany o treści takich sprawozdań.

4. Bez uszczerbku dla wszelkich ustaleń, które mogły być zawarte między Wspólnotą a państwem trzecim, Państwo Członkowskie, Komisja lub Agencja mogą zażądać od producenta, prowadzącego działalność gospodarczą na terytorium państwa trzeciego, aby poddał się on inspekcji, zgodnie z ust. 1.

5. W ciągu 90 dni po przeprowadzeniu inspekcji zgodnie z ust. 1, certyfikat dobrej praktyki wytwarzania wydawane jest producentowi, jeżeli inspekcja wykazała, że producent ten działa zgodnie z zasadami i wytycznymi dotyczącymi dobrej praktyki wytwarzania, określonej przez prawo wspólnotowe.

W przypadku inspekcji prowadzonych na wniosek Farmakopei Europejskiej, wydany zostaje certyfikat zgodności z monografią, jeżeli właściwe.

([1]) Dz.U. L 158 z 25.6.1994, str. 19.

▼M1

6. Państwa Członkowskie wprowadzają wydane przez siebie certyfikatu dobrej praktyki wytwarzania do bazy danych Wspólnoty, zarządzanej przez Agencję w imieniu Wspólnoty.

7. Jeżeli rezultaty inspekcji, określonych w ust. 1 wykazują, że producent nie działa zgodnie z zasadami i wytycznymi dobrej praktyki wytwarzania, przewidzianej przez prawodawstwo wspólnotowe, informacje są wprowadzane do bazy danych Wspólnoty, określonej w ust. 6.

▼B

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.

▼M1

Artykuł 82

1. W przypadku gdy uznaje to za niezbędne z uwagi na zdrowie ludzi lub zwierząt, Państwo Członkowskie może zażądać od posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w odniesieniu do weterynaryjnego produktu leczniczego o dostarczenie próbek partii produktu i/lub weterynaryjnego produktu leczniczego do celów przeprowadzenia kontroli przez Urzędowe Laboratorium ds. Kontroli Leczniczej zanim produkt wejdzie do obrotu.

2. Na wniosek właściwych organów, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu natychmiast dostarczają próbki określone w ust. 1, wraz ze sprawozdaniami z kontroli, określonymi w art. 81 ust. 2.

Właściwy organ informuje wszystkie inne Państwa Członkowskie, w których dopuszczony jest weterynaryjny produkt leczniczy, jak również Europejską Dyrekcję ds. Jakości Środków Leczniczych o zamiarze przeprowadzenia kontroli wielu lub jednej partii, których to dotyczy.

W takich przypadkach właściwe organy innego Państwa Członkowskiego nie stosują przepisów ust. 1.

3. Po dokonaniu analizy sprawozdań z kontroli, określonych w art. 81 ust. 2, laboratorium odpowiedzialne za kontrolę powtarza na dostarczonych próbkach wszystkie badania przeprowadzone przez producenta na produkcie gotowym, zgodnie z odnośnymi przepisami, podanymi w dokumentacji pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Wykaz badań, które musi powtórzyć laboratorium odpowiedzialne za kontrolę ograniczone jest do badań, których przeprowadzenie jest uzasadnione, pod warunkiem że wszystkie zainteresowane Państwa Członkowskie oraz, jeżeli właściwe, Europejska Dyrekcja ds. Jakości Środków Leczniczych wyrażą na to zgodę.

▼M1

W odniesieniu do immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych dopuszczonych na podstawie rozporządzenia (WE) nr 726/2004, wykaz badań, które laboratorium kontrolne musi powtórzyć może zostać zmniejszony wyłącznie na podstawie zgody Agencji.

4. Wszystkie zainteresowane Państwa Członkowskie uznają wyniki przeprowadzonych badań.

5. Z wyjątkiem przypadków, gdy Komisja została poinformowana, że dłuższy okres jest niezbędny do zakończenia badań, Państwa Członkowskie zapewniają, że każde takie badanie kontrolne zostanie ukończone w ciągu 60 dni od daty otrzymania próbek.

Właściwy organy informują inne zainteresowane Państwa Członkowskie, Europejską Dyrekcję ds. Jakości Środków Leczniczych, posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz, jeżeli właściwe, producenta, o wynikach badań w tym samym terminie.

Jeżeli właściwy organ dojdzie do wniosku, że partia weterynaryjnego produktu leczniczego jest niezgodna ze sprawozdaniem z kontroli producenta lub ze specyfikacjami zawartymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, podejmuje on wszelkie niezbędne środki w odniesieniu do posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i producenta, gdzie stosowne, oraz informuje o tym inne Państwa Członkowskie, w których weterynaryjny produkt leczniczy jest dopuszczony.

▼B

Artykuł 83

1. ►M1 Właściwe organy Państw Członkowskich zawieszają, odwołują, wycofują lub zmieniają pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, w przypadku gdy oczywistym jest, że: ◄

▼M1

a) ocena ryzyka i korzyści weterynaryjnego produktu leczniczego jest niekorzystna, na podstawie dopuszczonych warunków stosowania, przy zachowaniu szczególnej dbałości o korzyści dla zdrowia zwierząt i ich dobrostanu oraz dla bezpieczeństwa ludzi, w przypadku gdy zezwolenie dotyczy weterynaryjnego produktu leczniczego do użytku zootechnicznego;

▼B

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;

▼M1

_____

f) informacje podane w zastosowaniu dokumentów na podstawie art. 12–13d i 27 są nieprawidłowe;

▼B

g) badania kontrolne, określone w art. 81 ust. 1, nie zostały przeprowadzone.

▼M1

_____

Jednakże jeżeli wspólnotowe ramy legislacyjne są w trakcie przyjmowania, właściwe organy mogą odmówić dopuszczenia do obrotu wete-

▼M1

rynaryjnego produktu leczniczego, w przypadku gdy takie działanie jest niezbędne dla ochrony zdrowia publicznego, zdrowia konsumentów i zdrowia zwierząt.

▼B

2. ►M1 Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu mogą być zawieszone, odwołane, wycofane lub zmienione, jeżeli zostanie stwierdzone, że: ◄

▼M1

a) szczegółowe dane uzasadniające wniosek, przewidziany w art. 12–13d, nie zostały zmienione zgodnie z art. 27 ust. 1 i 5;

▼B

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:

▼M1

a) stwierdzono, że ocena ryzyka i korzyści weterynaryjnego produktu leczniczego, zgodnie z dopuszczonymi warunkami stosowania, jest niekorzystna, przy zachowaniu szczególnej dbałości o korzyści dla zdrowia zwierząt i ich dobrostanu oraz dla bezpieczeństwa ludzi, w przypadku gdy pozwolenie dotyczy weterynaryjnego produktu leczniczego do użytku zootechnicznego;

▼B

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.

▼M1

3. Państwa Członkowskie wprowadzają zakaz reklamowania dla ogółu społeczeństwa weterynaryjnych produktów leczniczych, które:

a) zgodnie z art. 67, są dostępne wyłącznie na podstawie recepty weterynaryjnej; lub

b) zawierają substancje psychotropowe lub narkotyki, objęte Konwencjami Organizacji Narodów z 1961 i 1971 r.

▼B

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").

▼M1

2. W przypadku gdy przywołuje się ten ustęp, zastosowany zostanie art. 5 i 7 decyzji 1999/468/WE, uwzględniając przepisy jej art. 8.

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

3. W przypadku gdy przywołuje się ten ustęp, zastosowany zostanie art. 4 i 7 decyzji 1999/468/WE, uwzględniając przepisy jej art. 8.

Ustala się okres przewidziany w art. 4 ust. 3 decyzji 1999/468/WE na jeden miesiąc.

4. Stały Komitet uchwala swój regulamin wewnętrzny Regulamin ten zostaje opublikowany.

▼B

TYTUŁ X

PRZEPISY OGÓLNE

▼M1

Artykuł 90

Państwa Członkowskie podejmują wszelkie niezbędne środki w celu zapewnienia, że właściwe organy, których to dotyczy, będą przekazywać sobie wzajemnie odpowiednie informacje, w szczególności doty-

▼M1

cząсe zgodności z wymaganiami przyjętymi dla pozwoleń, określonych w art. 44, dla certyfikatów, określonych w art. 80 ust. 5 lub dla pozwoleń na wprowadzenie produktów do obrotu.

Na podstawie uzasadnionego wniosku, Państwa Członkowskie niezwłocznie przekazują sprawozdania, określone w art. 80 ust. 3 do właściwych organów innego Państwa Członkowskiego.

Wnioski, ustalone na podstawie inspekcji, określonej w art. 80 ust. 1, przeprowadzonej przez inspektorów Państwa Członkowskiego, którego to dotyczy, są ważne dla Wspólnoty.

Jednakże w drodze wyjątku, jeżeli Państwo Członkowskie nie było w stanie, z poważnych przyczyn związanych ze zdrowiem ludzi lub zwierząt, przyjąć wniosków z inspekcji, określonych w art. 80 ust. 1, dane Państwo Członkowskie niezwłocznie powiadamia Komisję i Agencję. Agencja powiadamia zainteresowane Państwa Członkowskie.

Jeżeli Komisja zostaje powiadomiona o takich poważnych przyczynach, może ona, po konsultacji z zainteresowanymi Państwami Członkowskimi, zwrócić się do inspektora właściwego organu nadzorczego o przeprowadzenie kolejnej inspekcji; inspektorowi mogą towarzyszyć dwaj inni inspektorzy z Państw Członkowskich, które nie są stroną nieporozumienia.

▼B

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 zaświadczają, że dany producent znajduje się w posiadaniu pozwolenia na wytwarzanie. Wydając takie świadectwa, Państwa Członkowskie przestrzegają następujących warunków:

▼B

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 szczegółach 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.

▼M1

Decyzje dotyczące przyznania lub odwołania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu są udostępniane ogółowi społeczeństwa.

Artykuł 95

Państwa Członkowskie wprowadzają zakaz, aby środki spożywcze przeznaczone do spożycia przez ludzi pochodziły od zwierząt poddanych badaniom, jeżeli właściwe organy nie ustaliły właściwego okresu wycofania. Okres wycofania:

a) wynosi co najmniej tyle, ile ustanowiono w art. 11 ust. 2, włączając, gdzie stosowne, czynnik bezpieczeństwa zależny od rodzaju testowanej substancji; lub

b) jeżeli maksymalny limit pozostałości został ustalony przez Wspólnotę zgodnie z rozporządzeniem (EWG) nr 2377/90, zapewnia, że ten maksymalny limit nie zostanie przekroczony w środkach spożywczych.

Artykuł 95a

Państwa Członkowskie zapewniają, że właściwe systemy przechowywania zostały wprowadzone w odniesieniu do weterynaryjnych produktów leczniczych, które zostały niewykorzystane lub utraciły ważność.

Artykuł 95b

Jeżeli weterynaryjny produkt leczniczy ma zostać dopuszczony zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 726/2004 oraz jeżeli Komitet Naukowy w swojej opinii odwołuje się do zalecanych warunków lub ograniczeń w odniesieniu do bezpiecznego i skutecznego stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego, jak przewiduje art. 34 ust. 4 lit. d) tego rozporządzenia, decyzja skierowana do Państw Członkowskich zostaje przyjęta zgodnie z procedurą przewidzianą w art. 37 i 38 niniejszej dyrektywy, w odniesieniu do wykonania tych warunków lub ograniczeń.

▼B

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 ustanowionego 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.

▼M2

ZAŁĄCZNIK I

CHEMICZNE, FARMACEUTYCZNE I ANALITYCZNE NORMY, BADANIA BEZPIECZEŃSTWA I POZOSTAŁOŚCI, BADANIA PRZEDKLINICZNE I KLINICZNE W ODNIESIENIU DO BADAŃ WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

SPIS TREŚCI

WPROWADZENIE I ZASADY OGÓLNE

TYTUŁ I

WYMAGANIA DOTYCZĄCE WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH INNYCH NIŻ IMMUNOLOGICZNE WETERYNARYJNE PRODUKTY LECZNICZE

CZĘŚĆ 1: STRESZCZENIE DOKUMENTACJI

A. INFORMACJE ADMINISTRACYJNE

B. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO, ETYKIETOWANIE I ULOTKA DOŁĄCZONA DO OPAKOWANIA

C. SZCZEGÓŁOWE I KRYTYCZNE STRESZCZENIA

CZĘŚĆ 2: INFORMACJE FARMACEUTYCZNE (FIZYKOCHEMICZNE, BIOLOGICZNE LUB MIKROBIOLOGICZNE (JAKOŚĆ))

Podstawowe zasady i wymagania

A. JAKOŚCIOWE I ILOŚCIOWE DANE SZCZEGÓŁOWE DOTYCZĄCE SKŁADNIKÓW

1. Jakościowe dane szczegółowe

2. Powszechna terminologia

3. Ilościowe dane szczegółowe

4. Leki rozwojowe

B. OPIS METODY WYTWARZANIA

C. KONTROLA MATERIAŁÓW WYJŚCIOWYCH

1. Wymagania ogólne

1.1. Substancje czynne

1.1.1. Substancje czynne wymienione w farmakopeach

1.1.2. Substancje czynne niewymienione w farmakopei

1.1.3. Cechy fizykochemiczne mogące wpływać na dostępność biologiczną

1.2. Substancje pomocnicze

1.3. System zamykania opakowania

1.3.1. Substancja czynna

1.3.2. Produkt gotowy

1.4. Substancje pochodzenia biologicznego

D. BADANIA KONTROLNE PRZEPROWADZANE NA ETAPACH POŚREDNICH PROCESU WYTWARZANIA

E. BADANIA PRODUKTU GOTOWEGO

▼**M2**

1. Ogólne cechy produktu gotowego

2. Identyfikacja i oznaczanie substancji czynnej

3. Identyfikacja i oznaczanie składników substancji pomocniczej

4. Badania bezpieczeństwa

F. BADANIE STABILNOŚCI

1. Substancje czynne

2. Produkt gotowy

G. INNE INFORMACJE

CZĘŚĆ 3: BADANIA BEZPIECZEŃSTWA I POZOSTAŁOŚCI

A. Badania bezpieczeństwa

ROZDZIAŁ I: WYKONYWANIE BADAŃ

1. Dokładna identyfikacja produktu i jego substancji czynnych

2. Farmakologia

2.1. Farmakodynamika

2.2. Farmakokinetyka

3. Toksykologia

3.1. Toksyczność pojedynczej dawki

3.2. Toksyczność powtórnej dawki

3.3. Tolerancja gatunków docelowych

3.4. Toksyczność reprodukcyjna, w tym toksyczność rozwojowa

3.4.1. Badania dotyczące oddziaływania na reprodukcję

3.4.2. Badanie toksyczności rozwojowej

3.5. Genotoksyczność

3.6. Rakotwórczość

3.7. Wyjątki

4. Inne wymagania

4.1. Badania specjalne

4.2. Mikrobiologiczne właściwości pozostałości

4.2.1. Potencjalny wpływ na florę jelitową człowieka

4.2.2. Potencjalny wpływ na mikroorganizmy stosowane do przemysłowego przetwarzania żywności

4.3. Obserwacje u ludzi

4.4. Rozwój oporności

5. Bezpieczeństwo użytkownika

6. Ocena ryzyka środowiskowego

6.1. Ocena ryzyka środowiskowego dotyczącego weterynaryjnych produktów leczniczych niezawierających lub niezłożonych z organizmów zmodyfikowanych gene-

▼M2

tycznie

6.2. Ocena ryzyka środowiskowego dotyczącego weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających organizmy zmodyfikowane genetycznie lub z nich złożonych

ROZDZIAŁ II: PRZEDSTAWIENIE DANYCH SZCZEGÓŁOWYCH I DOKUMENTÓW

B. Badanie pozostałości

ROZDZIAŁ I: WYKONYWANIE BADAŃ

1. Wprowadzenie

2. Metabolizm i kinetyka pozostałości

2.1. Farmakokinetyka (wchłanianie, rozmieszczenie, metabolizm, wydalanie)

2.2. Ubytek pozostałości

3. Metoda analityczna dotycząca pozostałości

ROZDZIAŁ II: PRZEDSTAWIENIE DANYCH SZCZEGÓŁOWYCH I DOKUMENTÓW

1. Identyfikacja produktu

CZĘŚĆ 4: PRÓBY PRZEDKLINICZNE I KLINICZNE

ROZDZIAŁ I: WYMAGANIA PRZEDKLINICZNE

A. Farmakologia

A.1. Farmakodynamika

A.2. Rozwój oporności

A.3. Farmakokinetyka

B. Tolerancja u zwierząt gatunków docelowych

ROZDZIAŁ II: WYMAGANIA KLINICZNE

1. Zasady ogólne

2. Przeprowadzanie prób klinicznych

ROZDZIAŁ III: DANE SZCZEGÓŁOWE I DOKUMENTY

1. Wyniki prób przedklinicznych

2. Wyniki prób klinicznych

TYTUŁ II

WYMAGANIA W STOSUNKU DO IMMUNOLOGICZNYCH WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

CZĘŚĆ 1: STRESZCZENIE DOKUMENTACJI

A. INFORMACJE ADMINISTRACYJNE

B. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO, ETYKIETOWANIE I ULOTKA DOŁĄCZONA DO OPAKOWANIA

C. SZCZEGÓŁOWE I KRYTYCZNE STRESZCZENIA

CZĘŚĆ 2: INFORMACJE CHEMICZNE, FARMACEUTYCZNE I BIOLOGICZNE/MIKROBIOLOGICZNE (JAKOŚĆ)

A. JAKOŚCIOWE I ILOŚCIOWE DANE SZCZEGÓŁOWE DOTYCZĄCE SKŁADNIKÓW

1. Jakościowe dane szczegółowe

▼**M2**

2. „Powszechna terminologia”

3. Ilościowe dane szczegółowe

4. Rozwój produktu

B. OPIS METODY WYTWARZANIA

C. WYTWARZANIE I KONTROLA MATERIAŁÓW WYJŚCIOWYCH

1. Materiały wyjściowe wymienione w farmakopeach

2. Materiały wyjściowe niewymienione w farmakopei

2.1. Materiały wyjściowe pochodzenia biologicznego

2.2. Materiał wyjściowy pochodzenia niebiologicznego

D. BADANIA KONTROLNE W TRAKCIE PROCESU WYTWARZANIA

E. BADANIA KONTROLNE PRODUKTU GOTOWEGO

1. Ogólne charakterystyki produktu gotowego

2. Identyfikacja substancji czynnych

3. Miano lub moc partii

4. Identyfikacja i oznaczanie adiuwantów

5. Identyfikacja i oznaczanie składników substancji pomocniczej

6. Badania bezpieczeństwa

7. Badanie sterylności i czystości

8. Wilgotność resztkowa

9. Inaktywacja

F. ZGODNOŚĆ MIĘDZY POSZCZEGÓLNYMI PARTIAMI

G. BADANIA STABILNOŚCI

H. INNE INFORMACJE

CZĘŚĆ 3: BADANIA BEZPIECZEŃSTWA

A. WPROWADZENIE I WYMAGANIA OGÓLNE

B. BADANIA LABORATORYJNE

1. Bezpieczeństwo podania jednej dawki

2. Bezpieczeństwo jednorazowego podania nadmiernej dawki

3. Bezpieczeństwo powtórnego podania jednej dawki

4. Badanie wydajności reprodukcyjnej

5. Badanie funkcji immunologicznych

6. Specjalne wymagania w stosunku do żywych szczepionek

6.1. Rozprzestrzenianie się szczepu szczepionki

6.2. Rozsiewanie w zaszczepionym zwierzęciu

6.3. Odwrócenie zjadliwości szczepionek atenuowanych

▼M2

6.4. Właściwości biologiczne szczepu szczepionki

6.5. Rekombinacja lub genomiczny reasortyment szczepów

7. Bezpieczeństwo użytkownika

8. Badanie pozostałości

9. Interakcje

C. BADANIA TERENOWE

D. OCENA RYZYKA ŚRODOWISKOWEGO

E. OCENA WYMAGANA W PRZYPADKU WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH ZAWIERAJĄCYCH ORGANIZMY ZMODYFIKOWANE GENETYCZNIE LUB Z NICH ZŁOŻONYCH

CZĘŚĆ 4: BADANIA SKUTECZNOŚCI

ROZDZIAŁ I

1. Zasady ogólne

2. Przeprowadzanie prób

ROZDZIAŁ II

A. Wymagania ogólne

B. Próby laboratoryjne

C. Próby terenowe

CZĘŚĆ 5: DANE SZCZEGÓŁOWE I DOKUMENTY

A. WPROWADZENIE

B. BADANIA LABORATORYJNE

C. BADANIA TERENOWE

CZĘŚĆ 6: ODNIESIENIA BIBLIOGRAFICZNE

TYTUŁ III

WYMAGANIA DOTYCZĄCE OKREŚLONYCH WNIOSKÓW O POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

1. Generyczne weterynaryjne produkty lecznicze

2. Podobne biologiczne weterynaryjne produkty lecznicze

3. Ugruntowane zastosowanie weterynaryjne

4. Skojarzone weterynaryjne produkty lecznicze

5. Wnioski związane ze świadomą zgodą

6. Dokumentacja dla wniosków w wyjątkowych okolicznościach

7. Mieszane wnioski o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

TYTUŁ IV

WYMAGANIA DOTYCZĄCE WNIOSKÓW O POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU DLA SZCZEGÓLNYCH WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

1. IMMUNOLOGICZNE WETERYNARYJNE PRODUKTY LECZNICZE

2. HOMEOPATYCZNE WETERYNARYJNE PRODUKTY LECZNICZE

▼M2

WPROWADZENIE I ZASADY OGÓLNE

1. Dane szczegółowe i dokumenty dołączone do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na podstawie art. 12–13d przedstawia się zgodnie z wymaganiami określonymi w niniejszym załączniku i z uwzględnieniem wytycznych zawartych w opublikowanych przez Komisję „Wytycznych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w Unii Europejskiej", tom 6 B, Uwagi dla wnioskodawców, Weterynaryjne produkty lecznicze, Prezentacja i zawartość dokumentacji.

2. Gromadząc dokumentację w celu przedłożenia wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, wnioskodawcy biorą także pod uwagę obecny stan weterynaryjnej wiedzy medycznej, naukowe wytyczne odnoszące się do jakości, bezpieczeństwa i skuteczności weterynaryjnych produktów leczniczych, opublikowane przez Europejską Agencję Leków (Agencja), oraz inne wspólnotowe wytyczne farmaceutyczne publikowane przez Komisję w różnych tomach „Wytycznych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w Unii Europejskiej".

3. W przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych innych niż immunologiczne weterynaryjne produkty lecznicze, w odniesieniu do jakościowej (farmaceutycznej) części (badania fizykochemiczne, biologiczne i mikrobiologiczne) dokumentacji stosuje się wszystkie odpowiednie monografie, w tym monografie ogólne i rozdziały ogólne *Farmakopei europejskiej*. W przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych, w odniesieniu do części dokumentacji dotyczących jakości, bezpieczeństwa i skuteczności, stosuje się wszystkie odpowiednie monografie, w tym monografie ogólne i rozdziały ogólne *Farmakopei europejskiej*.

4. Proces wytwarzania spełnia wymagania dyrektywy Komisji 91/412/EWG ([1]) ustanawiającej zasady i wytyczne dotyczące weterynaryjnych produktów leczniczych oraz jest zgodny z zasadami i wytycznymi dobrej praktyki wytwarzania (GMP) opublikowanymi przez Komisję w „Wytycznych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w Unii Europejskiej", tom 4.

5. Wszystkie informacje związane z oceną danego weterynaryjnego produktu leczniczego są dołączone do wniosku, bez względu na to, czy są one korzystne, czy niekorzystne dla tego produktu. W szczególności przedstawia się wszystkie stosowne szczegółowe informacje dotyczące niepełnych lub nieprzeprowadzonych badań lub prób odnoszących do tego weterynaryjnego produktu leczniczego.

6. Badania farmakologiczne, toksykologiczne, pozostałości i bezpieczeństwa przeprowadzane są zgodnie z przepisami odnoszącymi się do dobrej praktyki laboratoryjnej (GLP) ustanowionymi w dyrektywie 2004/10/WE Parlamentu Europejskiego i Rady ([2]) i dyrektywie 2004/9/WE Parlamentu Europejskiego i Rady ([3]).

7. Państwa członkowskie dopilnowują, by przeprowadzanie wszystkich badań na zwierzętach odbywało się zgodnie z dyrektywą Rady 86/609/EWG ([4]).

8. W celu monitorowania oceny korzyści/ryzyka wszelkie nowe informacje niezawarte w pierwotnym wniosku oraz wszystkie informacje dotyczące nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii przedkładane są właściwym organom. Po przyznaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jakąkolwiek zmianę dokumentacji przedkłada się właściwym organom zgodnie z wymogami rozporządzeń Komisji (WE) nr 1084/2003 ([5]) lub (WE) nr 1085/2003 ([6]) dotyczącymi weterynaryjnych produktów leczniczych dopuszczonych zgodnie z procedurą określoną w art. 1 tych rozporządzeń.

9. Ocena ryzyka środowiskowego związanego z dopuszczaniem weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających organizmy zmodyfikowane genetycznie (GMO) w rozumieniu art. 2 dyrektywy 2001/18/WE Parlamentu Europejskiego i Rady ([7]) lub złożonych z tych organizmów przedstawiana jest w dokumentacji. Informacje przedstawiane są zgodnie z przepisami dyrektywy 2001/18/WE i rozporządzenia (WE) nr 726/2004 Parlamentu

([1]) Dz.U. L 228 z 17.8.1991, s. 70.
([2]) Dz.U. L 50 z 20.2.2004, s. 44.
([3]) Dz.U. L 50 z 20.2.2004, s. 28.
([4]) Dz.U. L 358 z 18.12.1986, s. 1.
([5]) Dz.U. L 159 z 27.6.2003, s. 1.
([6]) Dz.U. L 159 z 27.6.2003, s. 24.
([7]) Dz.U. L 106 z 17.4.2001, s. 1.

▼M2

Europejskiego i Rady ([1]) oraz z uwzględnieniem wytycznych opublikowanych przez Komisję.

10. W przypadku wniosków o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dotyczących weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych dla gatunków zwierząt i wskazań stanowiących mniejsze sektory rynku, można stosować bardziej elastyczne podejście. W takich przypadkach należy uwzględnić odpowiednie naukowe wytyczne lub porady.

Niniejszy załącznik jest podzielony na cztery tytuły:

Tytuł I opisuje znormalizowane wymagania dotyczące wniosków w sprawie weterynaryjnych produktów leczniczych innych niż immunologiczne weterynaryjne produkty lecznicze.

Tytuł II opisuje znormalizowane wymagania dotyczące wniosków w sprawie immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych.

Tytuł III opisuje określone rodzaje dokumentacji i wymagań dotyczących pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Tytuł IV opisuje wymagania dotyczące dokumentacji dla szczególnych rodzajów weterynaryjnych produktów leczniczych.

TYTUŁ I

WYMAGANIA DOTYCZĄCE WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH INNYCH NIŻ IMMUNOLOGICZNE WETERYNARYJNE PRODUKTY LECZNICZE

Do weterynaryjnych produktów leczniczych innych niż immunologiczne weterynaryjne produkty lecznicze stosują się następujące wymagania, o ile w tytule III nie określono inaczej.

CZĘŚĆ 1: *STRESZCZENIE DOKUMENTACJI*

A. INFORMACJE ADMINISTRACYJNE

Weterynaryjny produkt leczniczy będący przedmiotem wniosku jest identyfikowany na podstawie nazwy oraz nazwy substancji czynnych, łącznie z mocą, postacią farmaceutyczną, drogą i metodą podawania (zob. art. 12 ust. 3 lit. f) dyrektywy) oraz opisem ostatecznej prezentacji produktu, w tym opakowania, etykietowania i ulotki dołączonej do opakowania (zob. art. 12 ust. 3 lit. l) dyrektywy).

Podaje się nazwę i adres wnioskodawcy wraz z nazwą i adresem producentów oraz miejsc zaangażowanych na różnych etapach wytwarzania, badania i dopuszczania (łącznie z producentem produktu gotowego oraz producentami substancji czynnych), a w stosownych przypadkach również nazwę i adres importera.

Wnioskodawca określa liczbę i tytuły tomów dokumentacji przedstawionych na poparcie wniosku oraz wskazuje, jakie próbki, jeżeli są, zostały przedłożone.

Do danych administracyjnych załącza się dokument wskazujący na to, że producent posiada pozwolenie na wytwarzanie objętych postępowaniem weterynaryjnych produktów leczniczych określonych w art. 44, razem z wykazem państw, w których udzielono takiego pozwolenia, kopie wszystkich charakterystyk produktu leczniczego zgodnie z art. 14, zatwierdzonych przez państwa członkowskie oraz wykaz państw, w których wniosek został złożony lub odrzucony.

B. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO, ETYKIETOWANIE I ULOTKA DOŁĄCZONA DO OPAKOWANIA

Wnioskodawca przedstawia charakterystykę produktu leczniczego zgodnie z art. 14 niniejszej dyrektywy.

Dostarcza się proponowany tekst etykiety dla opakowania bezpośredniego i zewnętrznego zgodnie z tytułem V niniejszej dyrektywy, jak również ulotkę dołączoną do opakowania, jeśli jest ona wymagana zgodnie z art. 61. Dodatkowo wnioskodawca dostarcza jedną lub więcej próbek lub wzorców ostatecznej prezentacji weterynaryjnego produktu leczniczego w co najmniej jednym języku urzędowym Unii Europejskiej; wzorzec może być przedłożony w postaci czarno-białej i elektronicznie, jeżeli uzyskano uprzednią zgodę właściwego organu.

([1]) Dz.U. L 136 z 30.4.2004, s. 1.

▼M2

C. SZCZEGÓŁOWE I KRYTYCZNE STRESZCZENIA

Zgodnie z art. 12 ust. 3 przedstawia się szczegółowe i krytyczne streszczenia dotyczące wyników badań farmaceutycznych (fizykochemicznych, biologicznych lub mikrobiologicznych), badań bezpieczeństwa i pozostałości, prób przedklinicznych i klinicznych oraz badań oceniających potencjalne zagrożenie, jakie weterynaryjny produkt leczniczy może stwarzać dla środowiska naturalnego.

Każda szczegółowa i krytyczna charakterystyka jest przygotowywana w świetle stanu wiedzy naukowej i technicznej w momencie przedkładania wniosku. Zawiera ona ocenę różnych badań i prób, które stanowią dokumentację pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i odnosi się do wszystkich punktów istotnych dla oceny jakości, bezpieczeństwa i skuteczności weterynaryjnego produktu leczniczego. Podaje ona szczegółowe wyniki przedstawionych badań i prób oraz dokładne odniesienia bibliograficzne.

Wszystkie ważne dane są streszczone w dodatku, w formie tabelarycznej lub graficznej, ilekroć jest to możliwe. Szczegółowe i krytyczne streszczenia oraz załączniki zawierają precyzyjne odniesienia do informacji zawartych w głównej dokumentacji.

Szczegółowe i krytyczne streszczenia są podpisane i datowane oraz dołączone są do nich informacje dotyczące wykształcenia, przeszkolenia oraz doświadczenia zawodowego autora. Określa się zawodowy stosunek autora do wnioskodawcy.

W przypadku, w którym substancje czynne zawarte są w produkcie leczniczym stosowanym u ludzi i dopuszczonym zgodnie z wymaganiami załącznika I do dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady ([1]), ogólne streszczenie jakości przewidziane w module 2 sekcji 2.3 tego załącznika może zastąpić streszczenie związane z dokumentacją dotyczącą odpowiednio substancji czynnej lub produktu.

Jeżeli właściwe organy publicznie ogłoszą, że informacje chemiczne, farmaceutyczne i biologiczne/mikrobiologiczne dotyczące produktu gotowego można zawrzeć w dokumentacji jedynie w formacie Wspólnego Dokumentu Technicznego (CTD), szczegółowe i krytyczne streszczenia wyników badan farmaceutycznych można zaprezentować w formacie ogólnego streszczenia jakości.

W przypadku wniosków dotyczących gatunków zwierząt lub wskazań reprezentujących mniejsze sektory rynku, format ogólnego streszczenia jakości można zastosować bez wcześniejszej zgody właściwych organów.

CZĘŚĆ 2: *INFORMACJE FARMACEUTYCZNE (FIZYKOCHEMICZNE, BIOLOGICZNE LUB MIKROBIOLOGICZNE (JAKOŚĆ))*

Podstawowe zasady i wymagania

Dane szczegółowe i dokumenty towarzyszące wnioskowi o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na podstawie art. 12 ust. 3 lit. j) tiret pierwsze składane są zgodnie z poniższymi wymogami.

Dane farmaceutyczne (fizykochemiczne, biologiczne lub mikrobiologiczne) zawierają dla substancji czynnej i dla gotowego weterynaryjnego produktu leczniczego informacje na temat: procesu wytwarzania, charakterystyki i właściwości, procedur i wymagań dotyczących kontroli jakości, stabilności, jak również opisu składu, opracowania i prezentacji weterynaryjnego produktu leczniczego.

Zastosowanie mają wszystkie monografie, w tym monografie ogólne i rozdziały ogólne *Farmakopei Europejskiej*, lub, jeśli jest to niemożliwe, państwa członkowskiego.

Wszystkie procedury badawcze muszą spełniać kryteria dotyczące analizy i kontroli jakości materiałów wyjściowych i produktu gotowego oraz uwzględniać ustalone wytyczne i wymagania. Przedstawiane są wyniki badań walidacyjnych.

Wszystkie procedury badawcze są opisane wystarczająco szczegółowo, tak aby w przypadku wniosku właściwych organów można było je powtórzyć w badaniach kontrolnych; jakakolwiek specjalistyczna aparatura i wyposażenie, które mogą być zastosowane, są opisane dostatecznie szczegółowo, jeśli możliwe wraz z rysunkiem. Formuły odczynników laboratoryjnych uzupełniane są przez podanie metody przygotowania, jeżeli jest to niezbędne. W przypadku procedur badawczych zawartych w *Farmakopei Europejskiej* lub farmakopei państwa członkowskiego opis ten można zastąpić szczegółowym odniesieniem do danej farmakopei.

([1]) Dz.U. L 311 z 28.11.2001, s. 67.

▼M2

W stosownych przypadkach stosuje się chemiczny i biologiczny materiał odniesienia z *Farmakopei Europejskiej*. Jeżeli stosowane są inne preparaty odniesienia i wzorce, są one określane i szczegółowo opisywane.

W przypadku, w którym substancje czynne zawarte są w produkcie leczniczym stosowanym u ludzi i dopuszczonym zgodnie z wymaganiami załącznika I do dyrektywy 2001/83/WE, informacje chemiczne, farmaceutyczne i biologiczne/mikrobiologiczne przewidziane w module 3 tejże dyrektywy mogą zastąpić dokumentację dotyczącą odpowiednio substancji czynnej lub produktu gotowego.

Informacje chemiczne, farmaceutyczne i biologiczne/mikrobiologiczne dotyczące substancji czynnej lub produktu gotowego można włączyć do dokumentacji w formacie CTD jedynie w przypadku, w którym właściwy organ publicznie ogłosił taką możliwość.

W przypadku wszelkich wniosków dotyczących gatunków zwierząt lub wskazań reprezentujących mniejsze sektory rynku, można zastosować format CTD bez wcześniejszej zgody właściwych organów.

A. JAKOŚCIOWE I ILOŚCIOWE DANE SZCZEGÓŁOWE DOTYCZĄCE SKŁADNIKÓW

1. **Jakościowe dane szczegółowe**

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

— substancji czynnych,

— składników substancji pomocniczych, niezależnie od ich charakteru lub użytej ilości, włączając substancje barwiące, konserwanty, adiuwanty, stabilizatory, zagęszczacze, emulsyfikatory, substancje zapachowe i aromaty,

— składników zewnętrznej powłoki weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania doustnego lub podawania zwierzętom w inny sposób, np. kapsułki, kapsułki żelatynowe.

Te dane szczegółowe muszą być poparte wszystkimi istotnymi danymi dotyczącymi bezpośredniego opakowania, opakowania wtórnego, jeśli jest to właściwe, oraz, w stosownych przypadkach, rodzaju zamknięcia, wraz z informacjami szczegółowymi dotyczącymi urządzenia, za pomocą którego produkt leczniczy będzie stosowany lub podawany oraz które będzie dostarczane wraz z produktem leczniczym.

2. **Powszechna terminologia**

„Powszechna terminologia" stosowana przy opisywaniu składników weterynaryjnych produktów leczniczych, niezależnie od zastosowania innych przepisów art. 12 ust. 3 lit. c), oznacza:

— w odniesieniu do składników, które występują w *Farmakopei Europejskiej*, lub, jeżeli tam nie występują, w farmakopei krajowej jednego z państw członkowskich – tytuł główny na początku monografii, o której mowa, z odniesieniem do farmakopei, której dotyczy,

— w odniesieniu do innych składników – międzynarodową niezastrzeżoną nazwę (INN), 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 przygotowane, a w stosownych przypadkach – uzupełnione innymi istotnymi informacjami szczegółowymi,

— w odniesieniu do substancji barwiących – oznaczenie za pomocą kodu „E" przypisanego im w dyrektywie 78/25/EWG ([1]).

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 lub na jednostkę dawki lub na jednostkę masy lub objętości.

([1]) Dz.U. L 11 z 14.1.1978, s. 18.

▼M2

Jednostki aktywności biologicznej są stosowane w odniesieniu do substancji, które nie mogą być określone chemicznie. W przypadku, w którym 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, stosując w stosownych przypadkach jednostki *Farmakopei Europejskiej*.

Ilekroć jest to możliwe, wskazuje się aktywność biologiczną na jednostkę masy lub objętości. Informacje te uzupełnia się:

— w odniesieniu do preparatów w pojedynczych dawkach – o masę lub jednostki aktywności biologicznej każdej substancji czynnej w jednostkowym opakowaniu, w stosownych przypadkach biorąc pod uwagę stosowaną objętość produktu po rozpuszczeniu,

— w odniesieniu do preparatów leczniczych weterynaryjnych podawanych w kroplach – o masę lub jednostki aktywności biologicznej każdej substancji czynnej w jednej kropli lub 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 jest to niezbędne lub istotne – masą jednostki lub jednostek aktywnych w molekule.

3.3. W przypadku weterynaryjnych 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, jest systematycznie wyrażone masą jednostki lub jednostek aktywnych w molekule. Wszystkie późniejsze weterynaryjne produkty lecznicze dopuszczone w państwach członkowskich posiadają skład ilościowy stwierdzony dla tej samej substancji czynnej w taki sam sposób.

4. **Leki rozwojowe**

Podaje się wyjaśnienie w odniesieniu do: wyboru składu, składników, opakowania bezpośredniego, możliwego dalszego opakowania, opakowania zewnętrznego, jeżeli jest to istotne, a także zamierzonej funkcji substancji pomocniczych w produkcie gotowym oraz metody wytwarzania produktu gotowego. Wyjaśnienie to jest poparte danymi naukowymi dotyczącymi leków rozwojowych. Podaje się nadwyżkę wsadu z jej uzasadnieniem. Wykazuje się, że charakterystyki mikrobiologiczne (czystość mikrobiologiczna i aktywność przeciwdrobnoustrojowa) i instrukcje stosowania są odpowiednie w stosunku do planowanego wykorzystania weterynaryjnego produktu leczniczego, które określono w dokumentacji wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

B. OPIS METODY WYTWARZANIA

Wskazuje się nazwę, adres i odpowiedzialność każdego producenta oraz każdego proponowanego miejsca produkcji lub obiektu uczestniczącego w wytwarzaniu i badaniu.

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

W tym celu zawiera on 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 szczegółowe informacje dotyczące środków zapobiegawczych podjętych w celu zapewnienia homogeniczności produktu gotowego,

— dokładną formułę wytwarzania, ze szczegółowymi danymi ilościowymi dotyczącymi użytych substancji, ilości substancji pomocniczych, jednakże podawaną w przybliżeniu o tyle, o ile wymaga tego postać farmaceutyczna; wyszczególnia się każdą substancję, która może zniknąć w trakcie wytwarzania; podaje się każdą nadwyżkę wsadu wraz z jej uzasadnieniem,

▼M2

— podanie etapów wytwarzania, na których przeprowadza się pobieranie próbek do celów badań kontrolnych procesu, oraz stosowane limity, w przypadku, w którym pozostałe dane w dokumentach wspierających wniosek wskazują, że takie badania są niezbędne dla kontroli jakości produktu gotowego,

— badania doświadczalne potwierdzające proces wytwarzania oraz, w stosownych przypadkach, system walidacji procesu w skali produkcyjnej,

— w odniesieniu do sterylnych produktów, gdy stosowane są niefarmakopealne standardowe warunki sterylizacji – szczegółowe informacje o procesie sterylizacji lub zastosowanych procedurach aseptycznych.

C. KONTROLA MATERIAŁÓW WYJŚCIOWYCH

1. **Wymagania ogólne**

Do celów niniejszego ustępu określenie „materiały wyjściowe" oznacza wszystkie składniki weterynaryjnego produktu leczniczego oraz, jeżeli to konieczne, jego opakowania wraz z zamknięciem, określonego w sekcji A pkt 1 powyżej.

Dokumentacja zawiera specyfikacje i informacje dotyczące badań przeprowadzanych dla celów kontroli jakości wszystkich partii materiałów wyjściowych.

Rutynowe badania przeprowadzane na każdej partii materiałów wyjściowych są zgodne z podanymi we wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Jeżeli stosuje się badania inne niż wspomniane w farmakopei, uzasadnia się to, przedstawiając dowód na to, że materiały wyjściowe spełniają wymogi jakości danej farmakopei.

Jeżeli w odniesieniu do materiału wyjściowego, substancji czynnej lub substancji pomocniczej Europejska Dyrekcja ds. Jakości Leków wydała świadectwo zgodności, stanowi ono odniesienie do odpowiedniej monografii *Farmakopei Europejskiej*.

W przypadku odesłań do świadectwa zgodności producent przekazuje wnioskodawcy pisemne zapewnienie o tym, że proces wytwarzania nie został zmodyfikowany od momentu przyznania świadectwa zgodności przez Europejską Dyrekcję ds. Jakości Leków.

Świadectwa analizy przedstawiane są dla materiałów wyjściowych w celu wykazania zgodności z określoną specyfikacją.

1.1. *Substancje czynne*

Wskazuje się nazwę, adres i odpowiedzialność każdego producenta oraz każdego proponowanego miejsca produkcji lub urządzenia uczestniczącego w wytwarzaniu i badaniu.

Dla wyraźnie określonej substancji czynnej producent tej substancji lub wnioskodawca mogą ustalić, aby poniższe informacje dostarczone były jako główny zbiór danych dotyczących substancji czynnej (ASMF) w oddzielnym dokumencie bezpośrednio do właściwych organów przez producenta substancji czynnej.

a) szczegółowy opis procesu wytwarzania;

b) opis kontroli jakości w trakcie wytwarzania;

c) opis walidacji procesu.

W takim przypadku producent dostarcza wnioskodawcy wszystkie dane, które mogą być dla niego niezbędne do wzięcia odpowiedzialności za weterynaryjny produkt leczniczy. Producent pisemnie zapewnia wnioskodawcę, że zapewni jednolitość każdej partii i nie zmodyfikuje procesu wytwarzania lub specyfikacji bez poinformowania o tym wnioskodawcy. Dokumenty i dane szczegółowe wspierające wniosek o taką zmianę dostarczane są właściwym organom; te dokumenty i dane szczegółowe dostarcza się także wnioskodawcy, gdy odnoszą się one do jego części głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnych.

Ponadto dostarczane są informacje o metodzie wytwarzania, kontroli jakości, zanieczyszczeniach oraz dowody dotyczące struktury molekularnej, jeżeli świadectwo zgodności dla substancji czynnej nie jest dostępne.

1) Informacje o procesie wytwarzania zawierają opis procesu wytwarzania substancji czynnej stanowiący zobowiązanie wnioskodawcy w zakresie wytwarzania substancji czynnej. Wymienia się w wykazie wszystkie materiały niezbędne do wytworzenia substancji czynnej, określając gdzie każdy materiał jest użyty w procesie. Dostarcza się informacji o jakości i kontroli tych

▼M2

materiałów. Dostarcza się informacji wykazujących, że materiały spełniają normy właściwe do ich zamierzonego wykorzystania.

2) Informacje o kontroli jakości zawierają badania (w tym kryteria akceptacji) przeprowadzane na każdym krytycznym etapie, informacje o jakości i kontroli produktów pośrednich oraz odpowiednio o walidacji procesu lub badaniach w zakresie oceny. W stosownych przypadkach informacje te zawierają również dane walidacyjne dotyczące metod analitycznych stosowanych wobec substancji czynnej.

3) Informacje o zanieczyszczeniach wskazują łączną ilość przewidywanych zanieczyszczeń oraz poziomy i rodzaj zaobserwowanych zanieczyszczeń. W stosownych przypadkach zawierają one również dane dotyczące bezpieczeństwa tych zanieczyszczeń.

4) W przypadku biotechnologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych, dowody dotyczące struktury molekularnej zawierają schematyczną sekwencję aminokwasów i względną masę cząsteczkową.

1.1.1. Substancje czynne wymienione w farmakopeach

Ogólne i konkretne monografie *Farmakopei Europejskiej* mają zastosowanie do wszystkich substancji czynnych w niej występujących.

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 i procedur zastępuje się w każdej odpowiedniej sekcji stosownym odniesieniem do danej farmakopei.

W przypadkach gdy specyfikacja zawarta w monografii *Farmakopei Europejskiej* lub farmakopei krajowej państwa członkowskiego jest niewystarczająca do zapewnienia jakości substancji, właściwe organy mogą wymagać od wnioskodawcy bardziej odpowiednich specyfikacji, w tym limitów określonych zanieczyszczeń wraz z potwierdzonymi procedurami badania.

Właściwe organy powiadamiają władze odpowiedzialne za daną farmakopeę. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dostarcza władzom tej farmakopei szczegółowe informacje o domniemanej niewystarczalności oraz zastosowane dodatkowe specyfikacje.

W przypadku braku monografii *Farmakopei Europejskiej* dla danej substancji czynnej oraz jej obecności w farmakopei państwa członkowskiego można zastosować tę monografię.

W przypadku, w którym substancja czynna nie jest opisana ani w *Farmakopei Europejskiej*, ani w żadnej innej farmakopei państwa członkowskiego, można zaakceptować zgodność z monografią farmakopei państwa trzeciego; w takich przypadkach wnioskodawca przedkłada kopię monografii, do której w stosownych przypadkach dołącza tłumaczenie. Przedstawia się dane wykazujące zdolność tej monografii do wystarczającej kontroli jakości substancji czynnej.

1.1.2. Substancje czynne niewymienione w farmakopei

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

a) nazwa składnika spełniającego wymagania sekcji A pkt 2 jest uzupełniona wszelkimi dostępnymi nazwami handlowymi lub synonimami naukowymi;

b) definicji substancji, podanej w formie podobnej do tej stosowanej w *Farmakopei Europejskiej*, towarzyszy każdy konieczny dowód wyjaśniający, w szczególności dotyczący struktury molekularnej. 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 wykonywane rutynowo;

d) badania czystości są opisane w odniesieniu do każdego przewidywanego zanieczyszczenia z osobna, w szczególności tych zanieczyszczeń, które mogą mieć szkodliwy wpływ oraz, gdy jest to niezbędne, tych, które z uwagi na skład substancji, których wniosek dotyczy, mogłyby mieć niekorzystny wpływ na stabilność produktu leczniczego lub zniekształcić wyniki badań analitycznych;

▼M2

e) w stosownych przypadkach opisywane są badania i granice dotyczące kontroli parametrów istotnych dla produktu gotowego, takie jak wielkość cząsteczki i sterylność, oraz potwierdzane są metody;

f) w odniesieniu do substancji złożonych pochodzenia roślinnego lub zwierzęcego należy rozróżniać między przypadkiem, w którym wiele efektów farmakologicznych powoduje, że niezbędna jest chemiczna, fizyczna lub biologiczna kontrola głównych składników, a przypadkiem substancji zawierających jedną lub więcej grup zasad o podobnej aktywności, w stosunku do których można zaakceptować ogólną metodę oznaczania.

Dane te wykazują, że proponowany zestaw procedur badawczych jest wystarczający do kontroli jakości substancji czynnej z określonego źródła.

1.1.3. Cechy fizykochemiczne mogące wpływać na dostępność biologiczną

Przedstawia się następujące informacje dotyczące substancji czynnych jako część ogólnego opisu tych substancji czynnych, bez względu na to, czy są one wyszczególnione w farmakopei, jeżeli dostępność biologiczna weterynaryjnego produktu leczniczego jest od nich zależna:

— postać krystaliczna i współczynniki rozpuszczalności,

— wielkość cząsteczki, w stosownych przypadkach po sproszkowaniu,

— stan uwodnienia,

— współczynnik cząstek olej/woda,

— wartości pK/pH.

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

1.2. *Substancje pomocnicze*

Ogólne i konkretne monografie *Farmakopei Europejskiej* mają zastosowanie do wszystkich substancji w niej występujących.

Substancje pomocnicze spełniają wymogi odpowiedniej monografii *Farmakopei Europejskiej*. Jeżeli taka monografia nie istnieje, można odnieść się do farmakopei państwa członkowskiego. Wobec braku tej monografii można odnieść się do farmakopei kraju trzeciego. W tym przypadku wykazuje się stosowność tej monografii. W stosownych przypadkach uzupełnienie monografii stanowią dodatkowe badania parametrów kontrolnych, takich jak: rozmiar cząsteczki, sterylność, pozostałość rozpuszczalników. Wobec braku monografii farmakopealnej przedstawia się i uzasadnia specyfikację. Przestrzega się przy tym wymagań dotyczących specyfikacji określonych w sekcji 1.1.2 lit. a)–e) w odniesieniu do substancji czynnej. Przedstawia się proponowane metody i potwierdzające je dane walidacyjne.

Substancje barwiące zawarte w weterynaryjnych produktach leczniczych spełniają wymagania dyrektywy Rady 78/25/EWG, z wyjątkiem określonych weterynaryjnych produktów leczniczych do stosowania miejscowego, takich jak obroże owadobójcze i kolczyki, w których uzasadnione jest zastosowanie innych substancji barwiących.

Substancje barwiące muszą spełniać kryteria czystości ustanowione w dyrektywie 95/45/WE ([1]).

Dla nowych substancji pomocniczych, tj. użytych po raz pierwszy w weterynaryjnym produkcie leczniczym lub przez nową drogę podania, dostarcza się szczegółowe informacje dotyczące wytwarzania, charakteryzacji i kontroli, wraz odniesieniami potwierdzającymi bezpieczeństwo danych zarówno klinicznych, jak i nieklinicznych.

1.3. *System zamykania opakowania*

1.3.1. Substancja czynna

Podaje się informacje o systemie zamykania opakowania substancji czynnej. Wymagane informacje zależą od stanu fizycznego substancji czynnej (płynny, stały).

([1]) Dz.U. L 226 z 22.9.1995, s. 1.

▼M2

1.3.2. Produkt gotowy

Podaje się informacje o systemie zamykania opakowania produktu gotowego. Wymagane informacje zależą od drogi podawania weterynaryjnego produktu leczniczego oraz stanu fizycznego formy produktu (płynny, stały).

Opakowanie spełnia wymogi odpowiedniej monografii *Farmakopei Europejskiej*. Jeżeli taka monografia nie istnieje, można odnieść się do farmakopei państwa członkowskiego. Wobec braku tej monografii można odnieść się do farmakopei kraju trzeciego. W tym przypadku wykazuje się stosowność tej monografii.

Wobec braku monografii farmakopealnej przedstawia się i uzasadnia specyfikację opakowania.

Przedstawia się dane naukowe dotyczące wyboru i stosowności opakowania.

W przypadku nowych opakowań mających kontakt z produktem, przedstawia się informacje o ich składzie, wytwarzaniu i bezpieczeństwie.

Dla każdego urządzenia do dawkowania lub podawania weterynaryjnego produktu leczniczego i dostarczanego razem z tym produktem przedstawia się specyfikacje oraz, w stosownych przypadkach, dane dotyczące wydajności.

1.4. *Substancje pochodzenia biologicznego*

W przypadku, w którym 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, opisuje się i dokumentuje pochodzenie i historię materiału wyjściowego.

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

W przypadku korzystania z banku komórek podaje się charakterystykę komórek, aby wykazać, że pozostały niezmienione na poziomie pasażowania stosowanym w produkcji i później.

Materiały siewne, banki komórek, zbiorniki surowicy oraz, ilekroć jest to możliwe, materiały źródłowe, z którego zostały pozyskane, są badane na obecność czynników obcych.

W przypadku stosowania materiałów wyjściowych pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego, opisuje się środki gwarantujące, że preparat jest wolny od potencjalnych czynników patogenicznych.

Jeżeli obecność potencjalnie patogenicznych czynników obcych jest nieunikniona, materiał używany jest jedynie wtedy, gdy dalsze przetwarzanie zapewni ich usunięcie lub inaktywację i zostanie to zatwierdzone.

Przedstawia się dokumentację wykazującą, że materiały siewne, inokulatory, partie surowicy i inne materiały pochodzące od gatunków zwierząt najbardziej narażonych na zakażenie TSE są zgodne z Wytycznymi w sprawie minimalizowania ryzyka przenoszenia czynników zwierzęcej encefalopatii gąbczastej poprzez produkty lecznicze stosowane u ludzi i weterynaryjne ([1]) oraz z odpowiednią monografią *Farmakopei Europejskiej*. Zgodność tę można wykazać, przedstawiając świadectwa zgodności wydane przez Europejską Dyrekcję ds. Jakości Leków z odniesieniem do odpowiedniej monografii *Farmakopei Europejskiej*.

D. BADANIA KONTROLNE PRZEPROWADZANE NA ETAPACH POŚREDNICH PROCESU WYTWARZANIA

Dokumentacja zawiera dane szczegółowe odnoszące się do badań kontrolnych produktu, które mogą być wykonywane na etapach pośrednich procesu wytwarzania, mając na celu zapewnienie spójności charakterystyk technicznych oraz procesu produkcyjnego.

Badania te są niezbędne dla sprawdzania zgodności weterynaryjnego produktu leczniczego z formułą, gdy w drodze wyjątku wnioskodawca proponuje dla zbadania produktu gotowego metodę analityczną, która nie obejmuje oznaczania wszystkich substancji czynnych (lub wszystkich składników substancji pomocniczych podlegających tym samym wymaganiom co substancje czynne).

([1]) Dz.U. C 24 z 28.1.2004, s. 6.

▼M2

To samo stosuje się w przypadku, w którym kontrola jakości produktu gotowego zależy od badań kontrolnych podczas procesu, zwłaszcza jeżeli substancja jest przede wszystkim określona przez jej metodę wytwarzania.

Jeżeli produkt pośredni może być przechowywany przed dalszym przetwarzaniem lub obróbką, długość okresu przechowywania tego produktu określa się na podstawie danych wynikających z badań stabilności.

E. BADANIA PRODUKTU GOTOWEGO

W przypadku kontroli produktu gotowego partia produktu gotowego zawiera wszystkie jednostki postaci farmaceutycznej, które są wykonane z tej samej początkowej ilości materiału i które przeszły ten same ciąg działań wytwórczych lub sterylizacyjnych, lub, w przypadku ciągłego procesu produkcyjnego, wszystkie jednostki wytworzone w danej jednostce czasu.

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

Dokumentacja zawiera dane szczegółowe dotyczące badań kontrolnych na produkcie gotowym w momencie dopuszczania. Składa się je zgodnie z poniższymi wymogami.

Przepisy odpowiednich monografii i ogólnych rozdziałów *Farmakopei Europejskiej*, lub w przypadku ich braku, farmakopei państwa członkowskiego, stosują się do wszystkich produktów w niej określonych.

Jeżeli stosuje się procedury badań i limity inne niż podane w odpowiednich monografiach i ogólnych rozdziałach *Farmakopei Europejskiej*, lub, jeżeli tam nie występują, farmakopei państwa członkowskiego, uzasadnia się to przedstawieniem dowodu na to, że produkt gotowy, w przypadku przeprowadzenia badań zgodnie z tymi monografiami, spełniłby wymagania jakościowe danej farmakopei dla postaci farmaceutycznej, której to dotyczy.

1. **Ogólne cechy produktu gotowego**

Niektóre badania ogólnych charakterystyk produktu są zawsze włączane do badań produktu gotowego. Badania te odnoszą się, zastosowaniowe wszystkich stosownych przypadkach, do kontroli średniej masy i maksymalnych odchyleń, do badań mechanicznych, fizycznych lub mikrobiologicznych, charakterystyk organoleptycznych, charakterystyk fizycznych takich jak: gęstość, pH, współczynnik załamania. W każdym konkretnym przypadku wnioskodawca wyszczególnia dla każdej z tych charakterystyk normy i limity tolerancji.

Warunki tych badań i, w stosownych przypadkach, zastosowane urządzenia/aparatura oraz normy opisane są szczegółowo zawsze kiedy nie są podane w *Farmakopei Europejskiej* lub farmakopei państw członkowskich; to samo dotyczy przypadków, w których metody zalecone przez te farmakopee nie mają zastosowania.

Ponadto farmaceutyczne postacie stałe, które mają być podawane doustnie, podlegają badaniom *in vitro* dotyczącym tempa uwalniania i rozpuszczania substancji czynnej, chyba że uzasadnione jest inne postępowanie. Badania te są wykonywane także w przypadku innego sposobu podawania, jeżeli właściwe organy danego państwa członkowskiego uznają to za niezbędne.

2. **Identyfikacja i oznaczanie substancji czynnej**

Identyfikację i oznaczanie substancji czynnej przeprowadza się albo na reprezentatywnych próbkach z partii produkcyjnej, albo na pewnej ilości jednostek dawkowania analizowanych pojedynczo.

Jeżeli nie istnieje właściwe uzasadnienie dla zastosowania innego progu, to maksymalne dopuszczalne odchylenie w zawartości substancji czynnej w produkcie gotowym w momencie wytwarzania nie może przekroczyć ± 5 %.

Na podstawie badań stabilności producent proponuje i uzasadnia maksymalne dopuszczalne limity tolerancji dotyczące zawartości substancji czynnej w produkcie gotowym aż do końca proponowanego okresu przechowywania.

W pewnych przypadkach dotyczących szczególnie złożonych mieszanek, w których oznaczanie bardzo licznych lub występujących w bardzo niewielkich ilościach substancji czynnych powodowałoby konieczność zastosowania skomplikowanych, trudnych do przeprowadzenia badań w odniesieniu do każdej partii, oznaczanie jednej lub więcej substancji czynnych w produkcie gotowym może

▼M2

zostać pominięte, jednakże pod warunkiem, że takie oznaczenia są przeprowadzane na etapach pośrednich procesu produkcyjnego. To uproszczenie nie może zostać rozszerzone na charakterystykę substancji, których ono dotyczy. Uproszczenie to jest uzupełniane metodą oceny ilościowej, pozwalającą właściwym organom na zweryfikowanie zgodności produktu leczniczego ze specyfikacją po wprowadzeniu preparatu do obrotu.

W przypadku, w którym fizykochemiczne metody nie mogą dostarczyć wystarczających informacji na temat jakości produktu, obowiązkowe jest przeprowadzenie oznaczania biologicznego *in vivo* lub *in vitro*. Kiedy tylko jest to możliwe, oznaczenie to zawiera materiały odniesienia oraz analizę statystyczną pozwalającą na obliczenie przedziałów ufności. W przypadku, w którym badań tych nie można przeprowadzić na produkcie gotowym, można je przeprowadzić na jak najpóźniejszych etapach pośrednich procesu wytwarzania.

Jeżeli podczas wytwarzania produktu gotowego występuje rozpad, wskazuje się maksymalne dopuszczalne poziomy pojedynczych i wszystkich produktów rozpadu bezpośrednio po wytworzeniu.

W przypadku, w którym dane szczegółowe podane w sekcji B wskazują, że do wytworzenia produktu leczniczego używana jest znaczna nadwyżka wsadu substancji czynnej, lub jeśli dane dotyczące stabilności wskazują, że oznaczanie substancji czynnej zmniejsza się podczas przechowywania, opis badań kontrolnych produktu gotowego zawiera w stosownych przypadkach badania chemiczne oraz, gdy jest to niezbędne, toksykofarmakologiczne, zmian, jakie zaszły w tej substancji, jak również cechy charakterystyczne lub oznaczenie produktów rozpadu.

3. **Identyfikacja i oznaczanie składników substancji pomocniczej**

Dla każdego konserwantu przeciwmikrobiologicznego oraz każdej substancji pomocniczej, która może wpływać na dostępność biologiczną substancji czynnej, obowiązkowe są badania identyfikacyjne i badania górnej i dolnej granicy, chyba że dostępność biologiczna jest gwarantowana przez inne odpowiednie badania. Badania identyfikacyjne oraz badania górnej granicy są obowiązkowe dla każdego przeciwutleniacza oraz każdej substancji pomocniczej, która może negatywnie wpływać na funkcje fizjologiczne, przy czym w odniesieniu do przeciwutleniaczy obowiązkowe jest również badanie dolnej granicy, przeprowadzane podczas uwalniania.

4. **Badania bezpieczeństwa**

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

F. BADANIE STABILNOŚCI

1. **Substancje czynne**

Określa się okres ponownego badania oraz warunki przechowywania substancji czynnej, z wyjątkiem przypadków, gdy substancja czynna jest przedmiotem monografii *Farmakopei Europejskiej*, a producent produktu gotowego przeprowadza kompletne ponowne badanie substancji czynnej bezpośrednio przed jej wykorzystaniem do wytworzenia produktu gotowego.

W celu uzasadnienia określonego okresu ponownego badania oraz warunków przechowywania przedstawia się dane dotyczące stabilności. Przedstawia się rodzaj przeprowadzonych badań stabilności, zastosowane protokoły i procedury analityczne oraz ich walidację wraz ze szczegółowymi wynikami. Przedstawia się zobowiązanie dotyczące stabilności wraz ze streszczeniem protokołu.

W przypadku, w którym w odniesieniu do substancji czynnej pochodzącej z proponowanego źródła, dostępne jest świadectwo zgodności określające okres ponownego badania oraz warunki przechowywania, dane dotyczące stabilności substancji czynnej pochodzące z tego źródła nie są wymagane.

2. **Produkt gotowy**

Podaje się opis badań, na podstawie których ustalono proponowane przez wnioskodawcę: długość okresu przechowywania, zalecane warunki przechowywania oraz specyfikacje przy końcu okresu przechowywania.

▼M2

Przedstawia się rodzaj przeprowadzonych badań stabilności, zastosowane protokoły i procedury analityczne oraz ich walidację wraz ze szczegółowymi wynikami.

W przypadku, w którym produkt gotowy wymaga rozpuszczenia lub rozcieńczenia przed podaniem, wymagane jest podanie okresu przechowywania rozpuszczonego/rozcieńczonego produktu, poparte odpowiednimi danymi dotyczącymi stabilności.

W przypadku pojemników zawierających większą ilość dawek, podaje się dane dotyczące stabilności w celu uzasadnienia okresu przechowywania po pierwszym otwarciu opakowania oraz określa się specyfikację w trakcie stosowania.

W przypadku, w którym produkt gotowy może być podatny na wystąpienie produktów rozpadu, wnioskodawca określa je i wskazuje metody identyfikacji oraz procedury badawcze.

Wnioski zawierają wyniki analiz uzasadniające proponowaną długość okresu przechowywania oraz, w stosownych przypadkach, okres przechowywania podczas stosowania w przypadku stosowania zalecanych warunków przechowywania, jak również specyfikację produktu gotowego pod koniec okresu przechowywania produktu gotowego oraz, w stosownych przypadkach, okresu przechowywania podczas stosowania w przypadku stosowania zalecanych warunków przechowywania.

Wskazuje się maksymalny dopuszczalny poziom produktów rozpadu razem i z osobna, występujący pod koniec okresu przechowywania.

W każdym przypadku, gdy istnieje ryzyko wystąpienia interakcji między produktem a pojemnikiem, przedkłada się badanie tej interakcji, zwłaszcza gdy dotyczy to preparatów do wstrzyknięć.

Przedstawia się zobowiązanie dotyczące stabilności wraz ze streszczeniem protokołu.

G. INNE INFORMACJE

Informacje dotyczące jakości weterynaryjnego produktu leczniczego nieujęte w poprzednich sekcjach można zawrzeć w dokumentacji.

W przypadku premiksów leczniczych (produktów przeznaczonych do dodania do pasz leczniczych), przedstawia się informacje dotyczące wskaźników włączania, instrukcji dodawania, jednorodności w paszy, kompatybilnych/odpowiednich pasz, stabilności w paszy oraz proponowanej długości okresu przechowywania po dodaniu do paszy. Przedstawia się również specyfikację pasz leczniczych wytwarzanych z użyciem tych premiksów zgodnie z zaleceniami stosowania.

CZĘŚĆ 3: *BADANIA BEZPIECZEŃSTWA I POZOSTAŁOŚCI*

Dane szczegółowe i dokumenty towarzyszące wnioskowi o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na podstawie art. 12 ust. 3 lit. j) tiret drugie i czwarte składane są zgodnie z poniższymi wymogami.

A. ***Badania bezpieczeństwa***

ROZDZIAŁ I: WYKONYWANIE BADAŃ

Dokumentacja dotycząca bezpieczeństwa musi wykazywać:

a) potencjalną toksyczność weterynaryjnego produktu leczniczego oraz wszelkie działania niebezpieczne lub niepożądane, które mogą wystąpić w przypadku stosowania u zwierząt przy zastosowaniu proponowanych warunków; elementy te powinny być oceniane w odniesieniu do powagi warunków patologicznych, których dotyczy;

b) potencjalnie szkodliwe skutki wywołane u ludzi przez pozostałości weterynaryjnych produktów leczniczych lub substancji w środkach spożywczych pozyskiwanych od leczonych zwierząt oraz trudności, jakie te pozostałości mogą spowodować w przetwórstwie przemysłowym środków spożywczych;

c) potencjalne zagrożenia, które mogą być spowodowane narażeniem ludzi na działanie weterynaryjnego produktu leczniczego, na przykład podczas podawania go zwierzęciu;

d) potencjalne zagrożenia dla środowiska naturalnego wynikające ze stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego.

▼M2

Wszystkie wyniki powinny być wiarygodne i ogólnie ważne. W każdym przypadku, gdy jest to stosowne, przy opracowywaniu metod doświadczalnych oraz przy ocenie wyników stosuje się procedury matematyczne i statystyczne. Dodatkowo podaje się informacje dotyczące potencjału terapeutycznego produktu oraz zagrożeń wiążących się z jego stosowaniem.

W niektórych przypadkach może być konieczne przebadanie metabolitów związku wyjściowego, jeżeli stanowią one szkodliwe pozostałości.

Substancja pomocnicza stosowana w farmaceutyce po raz pierwszy traktowana jest jak substancja czynna.

1. **Dokładna identyfikacja produktu i jego substancji czynnych**

— Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa (INN),

— nazwa Międzynarodowej Unii Chemii Czystej i Stosowanej (IUPAC),

— numer Chemical Abstract Service (CAS),

— klasyfikacja terapeutyczna, farmakologiczna i chemiczna,

— synonimy i skróty,

— wzór strukturalny,

— wzór molekularny,

— masa cząsteczkowa,

— stopień zanieczyszczenia,

— jakościowy i ilościowy skład zanieczyszczeń,

— opis właściwości fizycznych,

— temperatura topnienia,

— temperatura wrzenia,

— ciśnienie pary,

— rozpuszczalność w wodzie lub rozpuszczalnikach organicznych wyrażona w g/l, ze wskazaniem temperatury,

— gęstość,

— widma refrakcji, rotacji itp.,

— forma użytkowa produktu.

2. **Farmakologia**

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

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

Z tego powodu dokumentacja dotycząca bezpieczeństwa jest zawsze poprzedzona szczegółowymi informacjami o badaniach farmakologicznych przeprowadzonych na zwierzętach laboratoryjnych oraz wszystkimi istotnymi informacjami zaobserwowanych podczas badań klinicznych na zwierzęciu docelowym.

2.1. *Farmakodynamika*

W celu ułatwienia zrozumienia wszelkich działań niepożądanych występujących w badaniach nad zwierzętami przedstawia się informacje o mechanizmie działania substancji czynnej wraz z danymi o głównych i ubocznych skutkach farmakodynamicznych.

▼M2

2.2. *Farmakokinetyka*

Podaje się dane dotyczące losu substancji czynnej i jej metabolitów w gatunkach używanych w badaniach toksykologicznych, obejmujące wchłanianie, dystrybucję, metabolizmu i wydalanie tych substancji. Dane te związane są z wynikami dotyczącymi dawki/skutku w badaniach farmakologicznych i toksykologicznych, co ma na celu ustalenie odpowiedniej ekspozycji. W części 4 zawiera się porównanie z danymi farmakokinetycznymi uzyskanymi w określonych w części 4, rozdział I, sekcja A.2 badaniach nad gatunkami docelowymi, co ma na celu ustalenie znaczenia wyników badań toksykologicznych w odniesieniu do toksyczności dla gatunków docelowych.

3. **Toksykologia**

Dokumentacja toksykologiczna musi być zgodna z wytycznymi opublikowanymi przez Agencję w sprawie ogólnego podejścia do badań oraz z wytycznymi dotyczących konkretnych badań. Wytyczne te obejmują:

1) podstawowe badania wymagane dla wszystkich nowych weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania u zwierząt, od których pozyskuje się żywność, mające na celu ocenę bezpieczeństwa i wszelkich pozostałości obecnych w żywności przeznaczonej do spożycia przez ludzi;

2) dodatkowe badania, które mogą być wymagane w zależności od konkretnych kwestii toksykologicznych, takich jak kwestie dotyczące struktury, klasy i sposobu działania substancji czynnych;

3) szczególne badania, które mogą być pomocne w interpretowaniu danych uzyskanych w badaniach podstawowych lub dodatkowych.

Badania te przeprowadza się na substancjach czynnych, a nie na produktach. W przypadku, w którym wymagane są badania produktu, jest to określone w poniższym tekście.

3.1. *Toksyczność pojedynczej dawki*

Badania toksyczności pojedynczej dawki 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 przydatne dla badań nad powtórnymi dawkami.

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

Badania, które należy przeprowadzić, wybiera się, mając na uwadze dostarczenie informacji o bezpieczeństwie dla użytkownika, np. jeśli przewidziane jest znaczne narażenie użytkownika weterynaryjnego produktu leczniczego na kontakt z produktem poprzez wdychanie lub kontakt skórny.

3.2. *Toksyczność powtórnej dawki*

Badania toksyczności powtórnej dawki mają na celu wykrycie wszelkich fizjologicznych lub patologicznych zmian wywołanych powtórzonym podaniem substancji czynnej lub kombinacji substancji czynnych, które są poddane badaniu, oraz w celu ustalenia, jaka jest zależność tych zmian od dawkowania.

W przypadku substancji farmakologicznie czynnych lub weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania jedynie u zwierząt, od których nie pozyskuje się żywności, zazwyczaj wystarczające jest badanie toksyczności powtórnej dawki tylko na jednym gatunku zwierząt doświadczalnych. Badanie to może zostać zastąpione badaniem na zwierzęciu docelowym. Częstotliwość oraz droga podawania, a także czas trwania badania są wybierane z uwzględnieniem proponowanych warunków zastosowania klinicznego. Prowadzący badania podaje swoje powody dotyczące zakresu i czasu trwania prób oraz wybranego dawkowania.

W przypadku substancji lub weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania u zwierząt, od których pozyskuje się żywność, badanie toksyczności powtórnej dawki (po 90 dniach) przeprowadzane jest na gryzoniach oraz innych gatunkach zwierząt w celu określenia organów docelowych i toksykologicznych punktów końcowych, jak również określenia odpowiednich

▼M2

gatunków zwierząt i dawek, które należy zastosować w badaniu toksyczności długoterminowej, jeśli jest to stosowne.

Prowadzący badania podaje przyczyny wyboru gatunków, biorąc pod uwagę dostępną wiedzę na temat metabolizmu tego produktu u zwierząt oraz ludzi. Substancja badana jest podawana doustnie. Prowadzący badania jasno określa i podaje przyczyny wyboru metody i częstotliwości podawania oraz długości trwania prób.

Dawka maksymalna powinna być z zasady tak dobrana, 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 wydalniczych, 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, prowadzący badania może odpowiednio zmienić badania dawek powtórnych, za wyjątkiem przypadków, gdzie badania toksyczności wykazały nasilenie skutków toksyczności lub nowe skutki; badający podaje powody tych zmian.

3.3. *Tolerancja gatunków docelowych*

Podaje się streszczenie wszelkich objawów nietolerancji, jakie zostały zaobserwowane podczas badań przeprowadzonych na gatunkach docelowych, zwykle z zastosowaniem formy użytkowej produktu i zgodnie z wymaganiami części 4, rozdział 1, sekcja B. Określa się te badania, dawkę, przy której wystąpiła nietolerancja, oraz gatunki i rasy, których ona dotyczy. Przedstawia się również szczegółowe informacje dotyczące wszystkich nieprzewidzianych zmian fizjologicznych. Pełne sprawozdania z tych badań włącza się do części 4.

3.4. *Toksyczność reprodukcyjna, w tym toksyczność rozwojowa*

3.4.1. Badania dotyczące oddziaływania na reprodukcję

Celem tego badania jest identyfikacja możliwego upośledzenia męskich lub żeńskich funkcji rozrodczych lub szkodliwego wpływu na potomstwo, wynikających z podawania weterynaryjnego produktu leczniczego lub substancji będącej przedmiotem badania.

W przypadku substancji farmakologicznie czynnych lub weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania u zwierzęta, od których pozyskuje się żywność, badania nad oddziaływaniem na reprodukcję przeprowadzane są w formie badania wielu pokoleń, mającego na celu wykryć każdy wpływ na reprodukcję ssaków. Badania te obejmują wpływ na: męską i żeńską płodność, krycie, zapłodnienie, implantację, zdolność do utrzymania ciąży do rozwiązania, poród, laktację, przetrwanie, wzrost i rozwój potomstwa od urodzenia do odsadzania, dojrzałość płciową i funkcje rozrodcze dorosłego potomstwa. Należy zastosować co najmniej trzy poziomy dawkowania. Dawka maksymalna powinna być dobrana w taki sposób, aby spowodować wystąpienie objawów szkodliwych. Najniższa dawka nie powinna dawać żadnych dowodów toksyczności.

3.4.2. Badanie toksyczności rozwojowej

W przypadku substancji farmakologicznie czynnych lub weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania u zwierząt, od których pozyskuje się żywność, wykonuje się badania toksyczności rozwojowej. Badania te mają na celu wykrycie wszelkich działań niepożądanych występujących u ciężarnych samic oraz w rozwoju zarodków i płodów na skutek narażenia samicy na działanie od momentu zagnieżdżenia się jaja, przez okres ciąży aż do dnia przed spodziewanym porodem. Te działania niepożądane obejmują podwyższoną toksyczność względem toksyczności obserwowanej u samic, które nie są ciężarne, obumarcie zarodka/płodu, zmiany w rozwoju płodu oraz zmiany w strukturze płodu. Wymagane jest przeprowadzenie badania toksyczności rozwojowej na szczurach. W zależności od wyników konieczne może być przeprowadzenie badań na innym gatunku, zgodnie z ustalonymi wytycznymi.

W przypadku substancji farmakologicznie czynnych lub weterynaryjnych produktów leczniczych nieprzeznaczonych do stosowania u zwierząt, od których pozyskuje się żywność, badania toksyczności rozwojowej przeprowadza się na co

▼M2

najmniej jednym gatunku, który może być gatunkiem docelowym, jeżeli produkt jest przewidziany do stosowania u samic zwierząt, które mogą być używane do hodowli. Jeżeli zastosowanie weterynaryjnego produktu leczniczego mogłoby spowodować znaczące narażenie użytkowników, przeprowadza się jednak standardowe badania toksyczności rozwojowej.

3.5. *Genotoksyczność*

Przeprowadza się badania potencjału genotoksycznego w celu wykrycia zmian, które substancja może wywołać w materiale genetycznym komórek. Wszelkie substancje, które po raz pierwszy mają być zawarte w weterynaryjnym produkcie leczniczym, muszą zostać zbadane pod względem właściwości genotoksycznych.

Na substancjach czynnych zwykle przeprowadza się standardowy zestaw badań *in vitro* i *in vivo* nad genotoksycznością zgodnie z ustalonymi wytycznymi. W niektórych przypadkach konieczne może być również zbadanie jednego lub więcej metabolitów, które występują w środkach spożywczych jako pozostałości.

3.6. *Rakotwórczość*

Decyzja o konieczności przeprowadzenia badań rakotwórczości uwzględnia wyniki badań nad genotoksycznością, związkami między strukturą a działaniem oraz ustalenia badań toksyczności ogólnoustrojowej, które mogą być istotne dla nowotworowych zmian patologicznych w badaniach długoterminowych.

Uwzględnia się każdą znaną specyficzność gatunkową mechanizmu toksyczności oraz wszelkie różnice w metabolizmie między gatunkami badanymi, gatunkami docelowymi, a ludźmi.

W przypadku, w którym konieczne jest badanie rakotwórczości, zwykle wymagane są dwuletnie badania na szczurach oraz 18-miesięczne badania na myszach. Jeżeli istnieje odpowiednie naukowe uzasadnienie, badania rakotwórczości można przeprowadzać na jednym gatunku gryzoni, najlepiej na szczurach.

3.7. *Wyjątki*

Jeżeli weterynaryjny produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania miejscowego, badane jest wchłanianie ogólnoustrojowe u docelowych gatunków zwierząt. Jeżeli zostanie udowodnione, że wchłaniane ogólnoustrojowe jest nieznaczne, można pominąć badania na toksyczność dawek powtórnych, badania toksyczności reprodukcyjnej oraz badania rakotwórczości, chyba że:

— zgodnie z przewidzianymi warunkami stosowania można się spodziewać, że weterynaryjny produkt leczniczy zostanie przyjęty przez zwierzę doustnie, lub

— zgodnie z przewidzianymi warunkami stosowania można się spodziewać, że użytkownik weterynaryjnego produktu leczniczego będzie narażony na kontakt z tym produktem drogą inną niż kontakt skórny, lub

— substancje czynne lub metabolity mogą dostać się do środków spożywczych pozyskanych od leczonego zwierzęcia.

4. **Inne wymagania**

4.1. *Badania specjalne*

W przypadku szczególnych grup substancji lub gdy działania zaobserwowane w trakcie badań nad powtórną dawką obejmują zmiany wskazujące na np. immunotoksyczność, neurotoksyczność lub zaburzenie działania układu hormonalnego, wymagane są dalsze badania, np. badania uczuleń lub opóźnionej neurotoksyczności. W zależności od charakteru produktu konieczne może być przeprowadzenie dodatkowych badań mających na celu ocenę mechanizmu leżącego u podstaw działania toksycznego lub podrażniającego. Badania te są zwykle przeprowadzane na końcowej formie użytkowej.

Przy opracowywaniu tych badań oraz podczas oceny ich wyników uwzględnia się stan wiedzy naukowej i przyjęte wytyczne.

4.2. *Mikrobiologiczne właściwości pozostałości*

4.2.1. Potencjalny wpływ na florę jelitową człowieka

Potencjalne ryzyko mikrobiologiczne stwarzane dla flory jelitowej człowieka przez pozostałości związków przeciwdrobnoustrojowych badane jest zgodnie z przyjętymi wytycznymi.

▼M2

4.2.2. Potencjalny wpływ na mikroorganizmy stosowane do przemysłowego przetwarzania żywności

W niektórych przypadkach niezbędne może się okazać przeprowadzenie badań w celu ustalenia, czy mikrobiologicznie czynne pozostałości kolidują z procesami technologicznymi w przemysłowym przetwarzaniu środków spożywczych.

4.3. *Obserwacje u ludzi*

Dostarcza się informacje wskazujące na to, czy substancje farmakologicznie czynne weterynaryjnego produktu leczniczego są stosowane jako produkty lecznicze w leczeniu ludzi; jeżeli tak, to sporządza się opracowanie dotyczące wszystkich zaobserwowanych skutków u ludzi (w tym objawów niepożądanych) oraz ich przyczyny, biorąc pod uwagę, że mogą one być ważne w ocenie bezpieczeństwa weterynaryjnego produktu leczniczego; w stosownych przypadkach załącza się wyniki opublikowanych badań; jeżeli składniki weterynaryjnych produktów leczniczych nie są same w sobie stosowane lub już nie są stosowane jako produkty lecznicze w leczeniu ludzi, podaje się stosowne powody.

4.4. *Rozwój oporności*

W przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych konieczne jest przedstawienie danych dotyczących możliwego pojawienia się opornych bakterii mających znaczenie dla zdrowia człowieka. W tej kwestii szczególnie ważny jest mechanizm rozwoju tej oporności. W razie konieczności proponuje się działania ograniczające rozwój oporności wynikającej z planowanego wykorzystania weterynaryjnego produktu leczniczego.

Oporność istotna dla klinicznego zastosowania produktu jest opisywana zgodnie z częścią 4. W stosownych przypadkach przedstawia się odniesienia do danych określonych w części 4.

5. **Bezpieczeństwo użytkownika**

Niniejsza sekcja zawiera omówienie skutków opisanych w poprzednich sekcjach i powiązanie ich z rodzajem i zakresem narażenia człowieka w kontakcie z produktem, co ma na celu opracowanie stosownych ostrzeżeń dla użytkowników oraz innych środków zarządzania ryzykiem.

6. **Ocena ryzyka środowiskowego**

6.1. *Ocena ryzyka środowiskowego dotyczącego weterynaryjnych produktów leczniczych niezawierających lub niezłożonych z organizmów zmodyfikowanych genetycznie*

Ocenę ryzyka środowiskowego przeprowadza się w celu oszacowania potencjalnie szkodliwych skutków dla środowiska naturalnego, które mogą zostać wywołane przez zastosowanie weterynaryjnego produktu leczniczego, oraz rozpoznania zagrożenia wiążącego się z tymi skutkami. Ocena określa również wszelkie środki zapobiegawcze, które mogą być konieczne do zmniejszenia tego zagrożenia.

Ocena ta jest zazwyczaj przeprowadzana w dwóch fazach. Pierwsza faza oceny jest przeprowadzana zawsze; szczegółowe informacje o ocenie podawane są zgodnie z przyjętymi wytycznymi. Ocena wykazuje potencjalne narażenie środowiska naturalnego na produkt oraz poziom ryzyka związany z wszelkiego rodzaju narażeniem, biorąc pod uwagę w szczególności:

— docelowe gatunki zwierząt oraz proponowany wzór stosowania,

— metodę podawania, w szczególności prawdopodobny zakres, w którym produkt wejdzie bezpośrednio do systemu środowiskowego,

— możliwe wydalanie produktu, jego substancji czynnych lub istotnych metabolitów do środowiska przez leczone zwierzęta; jego trwałość w tych wydalinach,

— usuwanie niewykorzystanego weterynaryjnego produktu leczniczego lub innych odpadów.

W drugiej fazie przeprowadza się dalsze dokładne badania losu i wpływu produktu na konkretne ekosystemy, zgodnie z ustalonymi wytycznymi. Uwzględnia się zakres kontaktu produktu ze środowiskiem naturalnym oraz dostępne informacje dotyczące właściwości fizycznych/chemicznych, farmakologicznych lub toksykologicznych substancji, łącznie z metabolitami w przypadku

▼M2

rozpoznanego ryzyka, które to informacje zostały uzyskane podczas przeprowadzania innych badań i prób wymaganych przez niniejszą dyrektywę.

6.2. *Ocena ryzyka środowiskowego dotyczącego weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających organizmy zmodyfikowane genetycznie lub z nich złożonych*

W przypadku weterynaryjnego produktu leczniczego zawierającego organizmy zmodyfikowane genetycznie lub z nich złożonego, do wniosku należy załączyć dokumenty wymagane w art. 2 i części C dyrektywy 2001/18/WE.

ROZDZIAŁ II: PRZEDSTAWIENIE DANYCH SZCZEGÓŁOWYCH I DOKUMENTÓW

Dokumentacja dotycząca badań bezpieczeństwa zawiera:

— wykaz wszystkich badań zawartych w dokumentacji,

— oświadczenie potwierdzające, że wszystkie dane znane wnioskodawcy w czasie złożenia wniosku zostały ujęte, bez względu na to, czy są korzystne, czy niekorzystne,

— uzasadnienie pominięcia jakiegokolwiek rodzaju badania,

— wyjaśnienie włączenia alternatywnego rodzaju badania,

— omówienie wkładu, który do ogólnej oceny ryzyka mogą wnieść jakiekolwiek badania poprzedzające badania przeprowadzone zgodnie z dobrą praktyką laboratoryjną (GLP) według dyrektywy 2004/10/WE.

Każde sprawozdanie z badań zawiera:

— kopię planu badania (protokół),

— w stosownych przypadkach – poświadczenie zgodności z dobrą praktyką laboratoryjną,

— opis zastosowanych metod, aparatury i materiałów,

— opis i uzasadnienie systemu badań,

— na tyle dokładny opis uzyskanych wyników, aby umożliwiał ich krytyczną ocenę niezależnie od interpretacji autora,

— w stosownych przypadkach – analizę statystyczną wyników,

— omówienie wyników wraz z komentarzem dotyczącym poziomów zaobserwowanych i niezaobserwowanych skutków oraz wszelkich nietypowych wniosków,

— szczegółowy opis i dogłębne omówienie wyników badania dotyczącego profilu bezpieczeństwa substancji czynnej oraz ich przydatności dla oceny potencjalnych zagrożeń dla ludzi, powodowanych przez obecność pozostałości.

B. ***Badanie pozostałości***

ROZDZIAŁ I: WYKONYWANIE BADAŃ

1. **Wprowadzenie**

Dla celów niniejszego załącznika zastosowanie mają definicje rozporządzenia Rady (EWG) nr 2377/90 ([1]).

Badania ubytku pozostałości w jadalnych tkankach, jajach, mleku lub miodzie pozyskanych od leczonych zwierząt ma na celu ustalenie, w jakich warunkach i w jakim stopniu pozostałości mogą utrzymywać się w środkach spożywczych pozyskanych od tych zwierząt. Ponadto badania te umożliwiają ustalenie okresu karencji.

W przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania u zwierząt, od których pozyskuje się żywność, dokumentacja dotycząca pozostałości wykazuje:

1) w jakim zakresie oraz jak długo pozostałości weterynaryjnego produktu leczniczego lub jego metabolity pozostają w jadalnych tkankach leczonego zwierzęcia lub w mleku, jajach lub miodzie od niego pozyskanych;

([1]) Dz.U. L 224 z 18.8.1990, s. 1.

▼M2

2) że w celu zapobiegania jakiemukolwiek ryzyku dla zdrowia konsumenta środków spożywczych pochodzących od leczonego zwierzęcia lub trudnościom w przetwórstwie przemysłowym środków spożywczych, można ustalić realistyczne okresy karencji, które mogą być przestrzegane w praktycznych warunkach gospodarki rolnej;

3) że metody analityczne wykorzystane w badaniach ubytku pozostałości są potwierdzone w stopniu wystarczającym do koniecznego zapewnienia stosowności przedłożonych danych dotyczących pozostałości jako podstawy okresu karencji.

2. **Metabolizm i kinetyka pozostałości**

2.1. *Farmakokinetyka (wchłanianie, rozmieszczenie, metabolizm, wydalanie)*

Streszczenie danych farmakokinetycznych przedstawiane jest wraz z odniesieniami do badań farmakokinetycznych na gatunkach docelowych, które to badania przedstawione są w części 4. Nie ma obowiązku składania pełnego sprawozdania z badań.

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

Produkt końcowy lub jego forma użytkowa, która posiada charakterystyki pod względem dostępności biologicznej porównywalne z produktem końcowym, są podawane gatunkowi docelowemu w zalecanej dawce maksymalnej.

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

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

Opisywana jest droga wydalania produktu ze zwierzęcia docelowego. Określa się i charakteryzuje 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 umożliwienie określenia okresu karencji.

W odpowiednich okresach po podaniu badanemu zwierzęciu ostatniej dawki weterynaryjnego preparatu leczniczego określa się ilość pozostałości, stosując zatwierdzone metody analityczne; wyszczególniane są procedury techniczne oraz pewność i czułość zastosowanych metod.

3. **Metoda analityczna dotycząca pozostałości**

Metody analityczne stosowane w badaniach nad ubytkiem pozostałości oraz walidacja tych metod są szczegółowo opisywane.

Opisuje się następujące charakterystyki:

— specyficzność,

— dokładność,

— precyzję,

— granicę wykrywalności,

— granicę oznaczalności,

— praktyczność oraz możliwość zastosowania w normalnych warunkach laboratoryjnych,

— podatność na interferencję,

— stabilność zawartych pozostałości.

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

Metoda analityczna przedstawiana jest w formacie uzgodnionym na szczeblu międzynarodowym.

▼M2

ROZDZIAŁ II: PRZEDSTAWIENIE DANYCH SZCZEGÓŁOWYCH I DOKUMENTÓW

1. **Identyfikacja produktu**

Przedstawiana jest identyfikacja weterynaryjnego produktu leczniczego wykorzystanego w badaniach, w tym:

— skład,

— wyniki badań fizycznych i chemicznych (moc i czystość) dla odpowiednich partii,

— identyfikacja partii,

— związek z produktem końcowym,

— specyficzna aktywność oraz czystość radowa oznakowanych substancji,

— pozycja oznakowanych atomów w cząsteczce.

Dokumentacja badań pozostałości zawiera:

— wykaz wszystkich badań zawartych w dokumentacji,

— oświadczenie potwierdzające, że wszystkie dane znane wnioskodawcy w czasie złożenia wniosku zostały ujęte, bez względu na to, czy są korzystne, czy niekorzystne,

— uzasadnienie pominięcia jakiegokolwiek rodzaju badania,

— wyjaśnienie włączenia alternatywnego rodzaju badania,

— omówienie wkładu, który do ogólnej oceny ryzyka mogą wnieść jakiekolwiek badania poprzedzające badania przeprowadzone zgodnie z dobrą praktyką laboratoryjną (GLP),

— proponowany okres karencji.

Każde sprawozdanie z badań zawiera:

— kopię planu badania (protokół),

— w stosownych przypadkach – poświadczenie zgodności z dobrą praktyką laboratoryjną,

— opis zastosowanych metod, aparatury i materiałów,

— na tyle dokładny opis uzyskanych wyników, aby umożliwiał ich krytyczną ocenę niezależnie od interpretacji autora,

— w stosownych przypadkach – analizę statystyczną wyników,

— omówienie wyników,

— obiektywne omówienie uzyskanych wyników oraz propozycje dotyczące okresu karencji koniecznego do zagwarantowania, że w środkach spożywczych pozyskanych od leczonego zwierzęcia nie są obecne pozostałości, które mogłyby stanowić zagrożenie dla konsumentów.

CZĘŚĆ 4: *PRÓBY PRZEDKLINICZNE I KLINICZNE*

Dane szczegółowe i dokumenty towarzyszące wnioskowi o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na podstawie art. 12 ust. 3 lit. j) tiret trzecie składane są zgodnie z poniższymi wymogami.

ROZDZIAŁ I: WYMAGANIA PRZEDKLINICZNE

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

A. **Farmakologia**

A.1. *Farmakodynamika*

Przedstawia się farmakodynamiczne działanie substancji czynnych zawartych w weterynaryjnym produkcie leczniczym.

Po pierwsze, mechanizm działania oraz skutki farmakologiczne, na których opiera się zalecane w praktyce stosowanie, są odpowiednio opisane. Wyniki określane są w postaci ilościowej (stosując, na przykład, krzywe efektów

▼M2

dawki, krzywe efektu czasu itd.) oraz, gdy tylko możliwe, w porównaniu z substancją, której aktywność jest dobrze znana. W przypadku deklarowania wyższej skuteczności substancji czynnej przedstawia się różnice i wykazuje, że są statystycznie istotne.

Po drugie, podaje się ogólną farmakologiczną ocenę substancji czynnej, ze specjalnym odniesieniem do możliwości wystąpienia farmakologicznych efektów ubocznych. Na ogół badane jest działanie na główne funkcje organizmu.

Badane są wszelkie działania innych charakterystyk produktów (np. drogi podawania lub formy użytkowej) na aktywność farmakologiczną substancji czynnej.

Badania są wzmagane, jeżeli zalecana dawka jest bliska dawce powodującej wystąpienie działań niepożądanych.

Techniki doświadczalne, o ile nie są procedurami standardowymi, są opisane wystarczająco szczegółowo, aby było możliwe ich powtórzenie, a prowadzący badania ustala ich ważność. Wyniki doświadczalne są określone jasno, a dla niektórych rodzajów badań podaje się ich istotność statystyczną.

Jeżeli nie podano istotnych powodów przeciwstawnych, bada się również każdą ilościową modyfikację reakcji wynikającą z powtórnego podania substancji.

Mieszanki stałe mogą być tworzone albo z powodów farmakologicznych albo ze wskazań klinicznych. W pierwszym przypadku badania farmakodynamiczne lub farmakokinetyczne wykazują te interakcje, które mogłyby sprawić, że mieszanka byłaby wartościowa w zastosowaniu klinicznym. W drugim przypadku, gdy uzasadnienie naukowe dla mieszanki produktów leczniczych uzyskuje się poprzez doświadczenia kliniczne, badanie określa, czy wyniki oczekiwane mogą być wykazane w przypadku badanych zwierząt oraz sprawdza się przynajmniej znaczenie każdego działania niepożądanego. Jeżeli mieszanka zawiera nową substancję czynną, to musi ona zostać przedtem dokładnie przebadana.

A.2. *Rozwój oporności*

W przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych konieczne jest przedstawienie danych dotyczących możliwego pojawienia się opornych organizmów mających znaczenie kliniczne, jeśli jest to istotne. W tej kwestii szczególnie ważny jest mechanizm rozwoju tej oporności. Wnioskodawca proponuje działania ograniczające rozwój oporności wynikającej z planowanego wykorzystania weterynaryjnego produktu leczniczego.

W stosownych przypadkach przedstawia się odniesienia do danych określonych w części 3.

A.3. *Farmakokinetyka*

Podstawowe dane farmakokinetyczne dotyczące nowej substancji czynnej są wymagane w kontekście oceny klinicznego bezpieczeństwa i skuteczności weterynaryjnego produktu leczniczego.

Cele badań farmakokinetycznych na docelowych gatunkach zwierząt można podzielić na trzy główne dziedziny:

(i) farmakokinetykę opisową prowadzącą do ustalenia podstawowych parametrów;

(ii) stosowanie tych parametrów do badań nad powiązaniami między trybem dawkowania, stężeniem w plazmie i tkankach z upływem czasu oraz efektami farmakologicznymi, leczniczymi lub toksycznymi;

(iii) w stosownych przypadkach – porównanie kinetyki między różnymi gatunkami docelowymi i zbadanie możliwych różnic między gatunkami mających wpływ na bezpieczeństwo zwierząt docelowych oraz skuteczność weterynaryjnego produktu leczniczego.

W przypadku gatunków docelowych badania farmakokinetyczne są z reguły niezbędne do uzupełnienia badań farmakodynamicznych w celu ustalenia skutecznego trybu dawkowania (drogi i miejsca podawania, dawki, przerw między dawkami, liczby podań itd.). Dodatkowe badania farmakokinetyczne mogą być wymagane do ustalenia trybu podawania w zależności od pewnych zmiennych populacji.

Jeżeli badania farmakokinetyczne przedstawiono w części 3, można wprowadzić odniesienie do tych badań.

▼M2

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

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

— podczas porównywania produktu leczniczego o zmienionej formule z już istniejącym,

— kiedy jest to konieczne dla porównania nowej metody lub drogi podawania z już ustaloną.

B. **Tolerancja u zwierząt gatunków docelowych**

W docelowych gatunkach zwierząt badana jest tolerancja lokalna i ogólnoustrojowa na weterynaryjny produkt leczniczy. Celem tych badań jest scharakteryzowanie objawów nietolerancji oraz ustalenie właściwego marginesu bezpieczeństwa odnośnie do zalecanych dróg podawania. Można ten cel osiągnąć poprzez zwiększenie dawki leczniczej lub wydłużenie okresu trwania leczenia. Sprawozdanie z prób zawiera szczegółowe informacje o wszystkich oczekiwanych skutkach farmakologicznych i wszystkich działaniach niepożądanych.

ROZDZIAŁ II: WYMAGANIA KLINICZNE

1. **Zasady ogólne**

Celem prób klinicznych jest przedstawienie lub potwierdzenie skutków weterynaryjnego produktu leczniczego po zastosowaniu proponowanego trybu dawkowania i drogi podawania oraz ustalenie wskazań i przeciwwskazań w zależności od gatunku, wieku, rasy i płci, wskazówek dotyczących zastosowania, a także wszystkich działań niepożądanych, które może wywoływać.

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

Jeżeli nie uzasadniono innego postępowania, próby kliniczne przeprowadza się na zwierzętach kontrolnych (kontrolowane próby kliniczne). Uzyskane wyniki skuteczności należy porównać z wynikami uzyskanymi w badaniach na docelowych gatunkach zwierząt, które otrzymywały weterynaryjny produkt leczniczy dopuszczony we Wspólnocie dla tego samego wskazania i dla tych samych gatunków zwierząt docelowych, lub otrzymywały placebo albo nie były leczone. Podaje się wszystkie uzyskane wyniki, zarówno pozytywne, jak i negatywne.

W projekcie protokołu, analizie i ocenie prób klinicznych stosuje się ustalone zasady statystyczne, jeżeli nie uzasadniono inaczej.

W przypadku weterynaryjnego produktu leczniczego przeznaczonego głównie do stosowania jako stymulator wydajności zwraca się szczególną uwagę na:

1) wydajność produkcji zwierzęcej;

2) jakość produkcji zwierzęcej (jakość organoleptyczną, odżywczą, higieniczną oraz własności technologiczne);

3) wartość odżywczą oraz wzrost gatunków docelowych;

4) ogólny stan zdrowia gatunków docelowych.

2. **Przeprowadzanie prób klinicznych**

Wszystkie weterynaryjne próby kliniczne przeprowadza się zgodnie ze szczegółowym protokołem prób.

Kliniczne próby terenowe przeprowadza się zgodnie z ustalonymi zasadami dobrej praktyki klinicznej, chyba że uzasadnione jest inne postępowanie.

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

Jeżeli próba terenowa nie jest przeprowadzana ze ślepą próbą, to przez analogię przepisy art. 55, 56 oraz 57 mają zastosowanie do oznaczania form użytkowych

▼M2

przewidzianych do stosowania w weterynaryjnych próbach terenowych. We wszystkich przypadkach na etykietach znajduje się naniesiona w sposób wyraźny i nieusuwalny adnotacja „do stosowania jedynie w weterynaryjnych próbach terenowych".

ROZDZIAŁ III: DANE SZCZEGÓŁOWE I DOKUMENTY

Dokumentacja dotycząca skuteczności zawiera całą dokumentację przedkliniczną i kliniczną lub wyniki prób, bez względu na to, czy są one korzystne, czy niekorzystne dla weterynaryjnych produktów leczniczych, co ma na celu umożliwienie dokonania obiektywnej ogólnej oceny bilansu ryzyka/korzyści w odniesieniu do produktu.

1. **Wyniki prób przedklinicznych**

Gdy jest to możliwe, podaje się dane szczegółowe dotyczące wyników:

a) badań ukazujących działania farmakologiczne;

b) badań ukazujących mechanizmy farmakodynamiczne leżące u podłoża działania leczniczego;

c) badań ukazujących główny profil farmakokinetyczny;

d) badań ukazujących bezpieczeństwo zwierząt docelowych;

e) badań dotyczących oporności.

Jeżeli podczas przeprowadzania badań wystąpią niespodziewane wyniki, to należy je wyszczególnić.

We wszystkich próbach przedklinicznych podaje się dodatkowo następujące dane szczegółowe:

a) streszczenie;

b) szczegółowy protokół doświadczalny opisujący zastosowane metody, aparaturę i materiały, dane takie jak: gatunek, wiek, waga, płeć, liczba, rasa lub odmiana zwierząt, ich identyfikacja, dawka, droga i schemat podawania;

c) w odpowiednich przypadkach – analizę statystyczną wyników;

d) obiektywne omówienie uzyskanych wyników prowadzące do wysunięcia wniosków dotyczących bezpieczeństwa oraz skuteczności weterynaryjnego produktu leczniczego.

Uzasadnia się zupełne lub częściowe pominięcie powyższych danych.

2. **Wyniki prób klinicznych**

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

Dane szczegółowe przedkładane są w poniższej formie:

a) nazwisko, adres, funkcja i kwalifikacje prowadzącego badanie;

b) miejsce oraz data leczenia; nazwisko i adres właściciela zwierząt;

c) szczegółowe informacje z protokołu z prób, podające opis zastosowanych metod, w tym metod losowych i ślepych, dane takie jak: drogę podawania, schemat podawania, dawka, identyfikacja zwierząt użytych do prób, gatunek, rasa lub odmiana, wiek, waga, płeć, stan fizjologiczny;

d) metody hodowania i karmienia wraz z podaniem składu paszy oraz rodzaju i ilości wszelkich dodatków paszowych;

e) historia choroby (opisana możliwie najbardziej wyczerpująco), w tym występowanie i przebieg każdej współistniejącej choroby;

f) diagnoza i środki służące do jej postawienia;

g) objawy kliniczne według kryteriów konwencjonalnych, jeśli jest to możliwe;

h) precyzyjna identyfikacja formy użytkowej weterynaryjnego produktu leczniczego użytego w próbie klinicznej oraz wyniki badań fizycznych i chemicznych dla odpowiednich partii;

▼M2

i) dawkowanie weterynaryjnego produktu leczniczego, metoda, droga oraz częstotliwość podawania oraz środki ostrożności, jeżeli istnieją, podjęte podczas podawania (czas trwania wstrzyknięcia itd.);

j) czas trwania leczenia oraz okres późniejszej obserwacji;

k) wszystkie szczegółowe informacje dotyczące innych produktów leczniczych, które były podawane podczas okresu badania przed lub równocześnie z produktem badanym oraz, w drugim przypadku, dane szczegółowe dotyczące wszelkich zaobserwowanych interakcji;

l) wszystkie wyniki prób klinicznych ze szczegółowym opisem wyników w oparciu o kryteria skuteczności i punkty końcowe określone w protokole próby klinicznej oraz z wynikami analiz statystycznych w stosownych przypadkach;

m) wszystkie dane szczegółowe dotyczące jakichkolwiek niezamierzonych wydarzeń, bez względu na ich szkodliwość lub nieszkodliwość oraz wszystkie działania podjęte w ich konsekwencji; jeżeli jest to możliwe, należy przebadać związek przyczynowo-skutkowy;

n) w stosownych przypadkach – wpływ na wydajność zwierząt;

o) wpływ na jakość środków spożywczych pozyskiwanych od leczonych zwierząt, w szczególności w przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania jako stymulatory wydajności;

p) wnioski dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności w każdym poszczególnym przypadku lub podsumowane pod względem częstotliwości lub innych stosownych zmiennych w przypadku określonego leczenia zbiorowego.

Uzasadnia się pominięcie jakiegokolwiek elementu określonego w lit. a)–p).

Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu podejmuje wszelkie niezbędne kroki w celu zapewnienia przechowywania wszelkich oryginałów dokumentów będących podstawą dla dostarczanych danych przez co najmniej pięć lat od zakończenia ważności pozwolenia na weterynaryjny produkt leczniczy.

W odniesieniu do każdej próby klinicznej obserwacje kliniczne są podsumowywane w streszczeniu dotyczącym prób i ich wyników, wskazując w szczególności:

a) liczbę zwierząt kontrolnych i badanych, poddanych leczeniu pojedynczo lub zbiorowo, z podziałem według gatunku, rasy lub odmiany, wieku oraz płci;

b) liczbę zwierząt wycofanych z prób przed czasem i powody tego wycofania;

c) w odniesieniu do zwierząt kontrolnych czy:

— nie były leczone, lub

— otrzymywały placebo, lub

— otrzymywały inny weterynaryjny produkt leczniczy dopuszczony do obrotu we Wspólnocie dla tego samego wskazania i dla tego samego gatunku docelowego, lub

— otrzymywały tę samą badaną substancję czynną w innej formie użytkowej lub inną drogą;

d) częstotliwość obserwowanych działań niepożądanych;

e) w stosownych przypadkach – obserwacje dotyczące wpływu na wydajność zwierząt;

f) szczegółowe informacje dotyczące badanych zwierząt, które są w większym stopniu zagrożone ze względu na ich wiek, sposób hodowania lub karmienia, lub cel, dla którego są przeznaczone, lub zwierzęta, których stan fizjologiczny i patologiczny należy wziąć pod szczególną uwagę;

g) statystyczna ocena wyników.

Wreszcie prowadzący badania wyciąga ogólne wnioski dotyczące: skuteczności i bezpieczeństwa weterynaryjnego produktu leczniczego w proponowanych warunkach stosowania, wszelkich informacji odnoszących się do wskazań i przeciwwskazań, dawkowania i średniego czasu trwania leczenia oraz, w stosownych przypadkach, wszelkich zaobserwowanych interakcji z innymi weterynaryjnymi produktami leczniczymi lub dodatkami paszowymi, a także wszystkich szczególnych środków ostrożności, które należy stosować podczas leczenia, jak również klinicznych objawy przedawkowania, jeśli zostały zaobserwowane.

▼M2

W przypadku stałych produktów skojarzonych prowadzący badanie wyciąga również wnioski dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności produktu w porównaniu z oddzielnym podawaniem danej substancji czynnej.

TYTUŁ II

WYMAGANIA W STOSUNKU DO IMMUNOLOGICZNYCH WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Bez uszczerbku dla konkretnych wymagań określonych w prawodawstwie wspólnotowym dotyczącym kontroli i zwalczania określonych zwierzęcych chorób zakaźnych, poniższe wymagania dotyczą immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych, z wyjątkiem przypadków, gdy produkty przeznaczone są do stosowania u niektórych gatunków lub w szczególnych wskazaniach zgodnie z definicją zawartą w tytule III i odpowiednich wytycznych.

CZĘŚĆ 1: *STRESZCZENIE DOKUMENTACJI*

A. INFORMACJE ADMINISTRACYJNE

Weterynaryjny produkt leczniczy będący przedmiotem wniosku jest identyfikowany na podstawie swojej nazwy oraz nazwy substancji czynnych, łącznie z aktywnością biologiczną, mocą lub mianem, postacią farmaceutyczną, drogą i metodą podawania, jeśli jest to właściwe, oraz opisem ostatecznej prezentacji produktu, w tym opakowania, etykietowania i ulotki dołączonej do opakowania. Rozcieńczalniki mogą być pakowane razem z fiolkami szczepionki lub osobno.

Informacje o rozcieńczalnikach potrzebnych do sporządzenia końcowego preparatu szczepionki włączane są do dokumentacji. Immunologiczny weterynaryjny produkt leczniczy jest uważany za jeden produkt, nawet jeśli do sporządzenia różnych preparatów produktu końcowego, np. w celu podania inną drogą lub w inny sposób, wymagany jest więcej niż jeden rozcieńczalnik.

Podana jest nazwa i adres wnioskodawcy oraz nazwa i adres producenta i miejsc biorących udział w różnych etapach wytwarzania i kontroli (łącznie z producentem produktu gotowego oraz producentem substancji czynnej) oraz, w stosownych przypadkach, nazwa i adres importera.

Wnioskodawca określa liczbę i tytuły tomów dokumentacji przedłożonych w celu 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 zgodnie z art. 44. Ponadto podaje się wykaz organizmów wykorzystywanych w miejscu produkcji.

Wnioskodawca przedstawia wykaz krajów, w których udzielono pozwolenia, oraz wykaz krajów, w których wniosek został złożony lub odrzucony.

B. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO, ETYKIETOWANIE I ULOTKA DOŁĄCZONA DO OPAKOWANIA

Wnioskodawca przedstawia charakterystykę produktu leczniczego zgodnie z art. 14.

Przedstawia się proponowany tekst etykiety dla opakowania bezpośredniego i zewnętrznego zgodnie z tytułem V niniejszej dyrektywy, jak również ulotkę dołączoną do opakowania, jeśli jest ona wymagana zgodnie z art. 61. Dodatkowo wnioskodawca dostarcza jedną lub więcej próbek lub wzorców ostatecznej prezentacji weterynaryjnego produktu leczniczego w co najmniej jednym języku urzędowym Unii Europejskiej; wzorzec może być przedłożony w postaci czarno-białej i elektronicznie, jeżeli uzyskano uprzednią zgodę właściwego organu.

C. SZCZEGÓŁOWE I KRYTYCZNE STRESZCZENIA

Każde szczegółowe i krytyczne streszczenie, o którym mowa w art. 12 ust. 3 akapit drugi, jest przygotowywane w świetle stanu wiedzy naukowej i technicznej w momencie przedkładania wniosku. Zawiera ono ocenę różnych badań i prób, które stanowią dokumentację pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i odnosi się do wszystkich punktów istotnych dla oceny jakości, bezpieczeństwa i skuteczności immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego. Podaje ono szczegółowe wyniki przedstawionych badań i prób oraz dokładne odniesienia bibliograficzne.

Wszystkie ważne dane są streszczone i zawarte w dodatku do streszczeń szczegółowych i krytycznych w formie tabelarycznej lub graficznej, ilekroć jest to

▼M2

możliwe. Szczegółowe i krytyczne streszczenia zawierają precyzyjne odniesienia do informacji zawartych w głównej dokumentacji.

Szczegółowe i krytyczne streszczenia są podpisane i datowane oraz dołączone są do nich informacje dotyczące wykształcenia, przeszkolenia oraz doświadczenia zawodowego autora. Określa się zawodowy stosunek autora do wnioskodawcy.

CZĘŚĆ 2: *INFORMACJE CHEMICZNE, FARMACEUTYCZNE I BIOLOGICZNE/MIKROBIOLOGICZNE (JAKOŚĆ)*

Wszystkie procedury badawcze muszą spełniać niezbędne kryteria w zakresie analizy i kontroli jakości materiałów wyjściowych i produktu gotowego oraz stanowią procedury zatwierdzone. Przedstawiane są wyniki badań walidacyjnych. Jakakolwiek specjalistyczna aparatura i wyposażenie, które może być zastosowane, są opisane odpowiednio szczegółowo i załączony jest rysunek, jeśli jest to możliwe. Formuły odczynników laboratoryjnych uzupełniane są przez podanie metody wytwarzania, jeśli jest to konieczne.

W przypadku procedur badawczych zawartych w *Farmakopei Europejskiej* lub farmakopei państwa członkowskiego opis ten można zastąpić szczegółowym odniesieniem do danej farmakopei.

Jeśli jest to możliwe, stosuje się chemiczny i biologiczny materiał odniesienia z *Farmakopei Europejskiej*. Jeżeli stosowane są inne preparaty odniesienia i wzorce, są one określane i szczegółowo opisywane.

A. JAKOŚCIOWE I ILOŚCIOWE DANE SZCZEGÓŁOWE DOTYCZĄCE SKŁADNIKÓW

1. **Jakościowe dane szczegółowe**

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

— substancji czynnych,

— składników adiuwantów,

— składników substancji pomocniczych, niezależnie od ich charakteru lub użytej ilości, włączając konserwanty, stabilizatory, emulsyfikatory, substancje barwiące, substancje aromatyczne, markery itp.,

— składników postaci farmaceutycznej podawanej zwierzętom.

Te dane szczegółowe są poparte wszystkimi istotnymi danymi dotyczącymi opakowania oraz, w stosownych przypadkach, rodzaju zamknięcia, wraz z informacjami szczegółowymi dotyczącymi urządzenia, za pomocą którego immunologiczny weterynaryjny produkt leczniczy będzie stosowany lub podawany oraz które będzie dostarczane wraz z produktem leczniczym. Jeżeli urządzenie nie jest dostarczane wraz z immunologicznym weterynaryjnym produktem leczniczym, przedstawia się istotne informacje o tym urządzeniu, jeśli jest to konieczne do oceny produktu.

2. **„Powszechna terminologia"**

„Powszechna terminologia" stosowana przy opisywaniu składników immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych, niezależnie od zastosowania innych przepisów art. 12 ust. 3 lit. c), oznacza:

— w odniesieniu do substancji, które występują w *Farmakopei Europejskiej* lub, jeżeli tam nie występują, w farmakopei krajowej jednego z państw członkowskich, tytuł główny danej monografii, który będzie obowiązujący dla wszystkich tych substancji, z odniesieniem do farmakopei, której dotyczy,

— w odniesieniu do innych substancji – międzynarodową niezastrzeżoną nazwę (INN) 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 przygotowane, a w stosownych przypadkach uzupełnione wszelkimi innymi istotnymi informacjami szczegółowymi,

— w odniesieniu do substancji barwiących – oznaczenie za pomocą kodu „E" przypisanego im w dyrektywie 78/25/EWG.

▼M2

3. **Ilościowe dane szczegółowe**

W celu podania „ilościowych danych szczegółowych" substancji czynnych immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego niezbędne jest, ilekroć 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, oraz, w odniesieniu do adiuwantu i składników substancji pomocniczych, masy lub objętości każdego z nich, z uwzględnieniem szczegółowych informacji podanych w sekcji B.

W przypadku, w którym 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 określenie działania immunologicznego, na którym opiera się metoda ustalania dawki.

4. **Rozwój produktu**

Dostarcza się wyjaśnienie dotyczące składu, składników i opakowań, poparte danymi naukowymi dotyczącymi rozwoju produktu. Podaje się nadwyżkę wsadu z jej uzasadnieniem.

B. OPIS METODY WYTWARZANIA

Dołączony do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu opis metody wytwarzania zgodnie z art. 12 ust. 3 lit. d) sporządzony jest w taki sposób, aby dać odpowiedni opis charakteru zastosowanych działań.

W tym celu opis zawiera co najmniej:

— poszczególne etapy wytwarzania (w tym produkcję antygenu i procedurę oczyszczania), aby można było ocenić odtwarzalność procedury wytwarzania oraz ryzyko niepożądanego wpływu na produkty gotowe, takiego jak skażenie mikrobiologiczne; przedstawia się walidację kluczowych etapów procesu produkcyjnego oraz walidację całości tego procesu poprzez przedstawienie wyników trzech kolejnych partii wytworzonych z zastosowaniem opisanej metody,

— w przypadku wytwarzania ciągłego – pełne szczegółowe informacje dotyczące środków zapobiegawczych podjętych w celu zapewnienia homogeniczności i jednolitości każdej partii produktu gotowego,

— wykaz wszystkich substancji wraz z odpowiednimi etapami, na których są one stosowane, w tym tych substancji, które nie mogą zostać odzyskane w toku wytwarzania,

— szczegółowe informacje o mieszaniu wraz z ilościowymi danymi szczegółowymi dotyczącymi wszystkich użytych substancji,

— określenie etapów wytwarzania, na których pobierane są próbki do celów badań kontrolnych podczas produkcji.

C. WYTWARZANIE I KONTROLA MATERIAŁÓW WYJŚCIOWYCH

Do celów niniejszego ustępu określenie „materiały wyjściowe" oznacza wszystkie składniki użyte przy wytwarzaniu immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego. Pożywki składające się z kilku składników stosowanych w produkcji substancji czynnej uważane są za jeden materiał wyjściowy. Niemniej jednak przedstawia się jakościowy i ilościowy skład każdej pożywki, ponieważ organy uważają te informacje za istotne dla jakości produktu gotowego i wszelkich możliwych zagrożeń. Jeżeli do przygotowania tych pożywek stosowane są materiały pochodzenia zwierzęcego, podaje się informacje o gatunku zwierzęcia i rodzaju użytej tkanki.

Dokumentacja zawiera specyfikacje, informacje dotyczące badań, które mają zostać przeprowadzone w celu kontroli jakości wszystkich partii materiałów wyjściowych, oraz wyników badań partii wszystkich użytych składników; dokumentacja składana jest zgodnie z poniższymi przepisami.

1. **Materiały wyjściowe wymienione w farmakopeach**

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

▼M2

W odniesieniu do innych substancji każde państwo członkowskie może wymagać przestrzegania jego własnej farmakopei krajowej w stosunku 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 metod analitycznych może być zastąpiony szczegółowym odniesieniem do danej farmakopei.

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

Rutynowe badania przeprowadzane na każdej partii materiałów wyjściowych są 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 krajowej farmakopei państwa członkowskiego może być niewystarczająca do zapewnienia jakości substancji, właściwe organy mogą wymagać bardziej właściwych specyfikacji od wnioskującego o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Domniemana niewystarczalność zgłaszana jest władzom odpowiedzialnym za daną farmakopeę.

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 wnioskodawca przedkłada kopię monografii, do której w razie konieczności załącza walidację procedur badawczych zawartych w monografii oraz, w stosownych przypadkach, tłumaczenie.

W przypadku stosowania materiałów wyjściowych pochodzenia zwierzęcego, muszą one być zgodne z odpowiednimi monografiami, w tym monografiami ogólnymi i rozdziałami ogólnymi *Farmakopei Europejskiej*. Przeprowadzone badania i kontrole są odpowiednie w stosunku do materiału wyjściowego.

Wnioskodawca przedstawia dokumentację mającą na celu wykazanie, że materiały wyjściowe oraz wytwarzanie weterynaryjnego produktu leczniczego są zgodne z Wytycznymi w sprawie minimalizowania ryzyka przenoszenia czynników zwierzęcej encefalopatii gąbczastej poprzez produkty lecznicze stosowane u ludzi i weterynaryjne oraz z wymaganiami odpowiedniej monografii *Farmakopei Europejskiej*. Zgodność tę można wykazać, przedstawiając świadectwa zgodności wydane przez Europejską Dyrekcję ds. Jakości Leków z odniesieniem do odpowiedniej monografii *Farmakopei Europejskiej*.

2. **Materiały wyjściowe niewymienione w farmakopei**

2.1. *Materiały wyjściowe pochodzenia biologicznego*

Opis podawany jest w postaci monografii.

Ilekroć jest to możliwe, produkcja szczepionek opiera się na systemie partii materiału siewnego oraz na ustalonym komórkowym materiale siewnym. Do wytwarzania immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych składających się z surowic wskazuje się pochodzenie, ogólny stan zdrowia i stan immunologiczny zwierząt produkcyjnych oraz stosuje się określone zbiorniki materiałów źródłowych.

Pochodzenie, w tym region geograficzny i historia materiałów wyjściowych są opisane i udokumentowane. W odniesieniu do materiałów wyjściowych modyfikowanych genetycznie informacje te zawierają szczegółowe informacje, takie jak: opis wyjściowych komórek lub szczepów, budowa wektora ekspresji (nazwa, pochodzenie, funkcja replikona, wzmacniacz aktywatora oraz inne elementy regulacyjne), kontrola sekwencji DNA lub RNA wprowadzonych efektywnie, oligonukleoidowe sekwencje wektora plazmidu w komórkach, plazmid zastosowany do kotransfekcji, dodane lub usunięte geny, właściwości biologiczne końcowej budowy oraz wyrażonych genów, liczba kopii oraz stabilność genetyczna.

Materiał siewny, w tym inokulatory oraz surowa surowica do wytwarzania antyserum, jest badany na identyczność oraz czynniki obce.

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

— szczegółowe informacje dotyczące źródła materiałów,

▼M2

— szczegółowe informacje dotyczące zastosowanego przetwarzania, oczyszczania i inaktywacji wraz z danymi dotyczącymi walidacji tych procesów oraz kontroli podczas produkcji,

— szczegółowe informacje dotyczące wszystkich badań na skażenie, przeprowadzonych na każdej partii substancji.

W przypadku wykrycia lub podejrzenia obecności czynników obcych, odpowiedni materiał zostaje usunięty lub użyty w wyjątkowych okolicznościach tylko wtedy, gdy dalsze przetwarzanie zapewni wyeliminowanie lub inaktywację tych czynników; wyeliminowanie lub inaktywacja tych czynników obcych są wykazywane.

W przypadku korzystania z komórkowego materiału siewnego wykazuje się, że charakterystyki komórek nie uległy zmianie aż do najwyższego poziomu pasażowania zastosowanego w produkcji.

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

Przedstawia się dokumentację wykazującą, że materiały siewne, inokulatory, partie surowicy i inne materiały pochodzące od gatunków zwierząt istotnych dla przenoszenia zakażenia TSE są zgodne z Wytycznymi w sprawie minimalizowania ryzyka przenoszenia czynników zwierzęcej encefalopatii gąbczastej poprzez produkty lecznicze stosowane u ludzi i weterynaryjne oraz z odpowiednią monografią *Farmakopei Europejskiej*. Zgodność tę można wykazać, przedstawiając świadectwa zgodności wydane przez Europejską Dyrekcję ds. Jakości Leków z odniesieniem do odpowiedniej monografii *Farmakopei Europejskiej*.

Gdy jest to wymagane, przedstawia się próbki biologicznego materiału wyjściowego lub odczynników stosowanych w procedurach badawczych w celu umożliwienia właściwym organom przeprowadzenia badań kontrolnych.

2.2. *Materiał wyjściowy pochodzenia niebiologicznego*

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,

— podaje się wszystkie specjalne środki ostrożności, jakie mogą być niezbędne podczas przechowywania materiału wyjściowego oraz, gdy jest to konieczne, długość okresu przechowywania.

D. BADANIA KONTROLNE W TRAKCIE PROCESU WYTWARZANIA

1. Dokumentacja obejmuje dane szczegółowe dotyczące badań kontrolnych przeprowadzanych na produktach pośrednich w celu sprawdzenia spójności procesu wytwarzania i produktu końcowego.

2. W odniesieniu do inaktywowanych lub poddanych detoksyfikacji szczepionek, inaktywacja lub detoksyfikacja badane są podczas każdego ciągu wytwórczego możliwie jak najszybciej po zakończeniu procesu inaktywacji lub detoksyfikacji, jeżeli proces ten występuje, ale przed następnym etapem produkcji.

E. BADANIA KONTROLNE PRODUKTU GOTOWEGO

W odniesieniu do wszystkich badań podaje się wystarczająco ściśle określony opis technik analitycznych dla produktu gotowego, aby umożliwić ocenę jakości.

Dokumentacja zawiera dane szczegółowe dotyczące badań kontrolnych na produkcie gotowym. W przypadku, w którym istnieją odpowiednie monografie, jeżeli stosuje się procedury badań i limity inne niż podane w monografiach *Farmakopei Europejskiej* lub, jeżeli tam nie występują, w krajowej farmakopei jednego z państw członkowskich, wymagane jest dostarczenie dowodu na to, że w przypadku przeprowadzenia badań zgodnie z tymi monografiami produkt gotowy spełniłby wymagania w zakresie jakości określone w tej farmakopei dla danej postaci farmaceutycznej. Wniosek o pozwolenie na dopuszczenie do

▼M2

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 dopuszczania.

Jeśli jest to możliwe, stosuje się chemiczny i biologiczny materiał odniesienia z *Farmakopei Europejskiej*. Jeżeli stosowane są inne preparaty odniesienia i wzorce, są one określane i szczegółowo opisywane.

1. **Ogólne charakterystyki produktu gotowego**

Badania dotyczące ogólnych charakterystyk odnoszą się, gdy mają zastosowanie, do: kontroli średniej masy i maksymalnych odchyleń, badań fizycznych lub chemicznych oraz właściwości fizycznych, takich jak: gęstość, pH, lepkość itp. W każdym szczególnym przypadku wnioskodawca ustala dla każdej z tych charakterystyk specyfikacje z odpowiednimi granicami ufności.

2. **Identyfikacja substancji czynnych**

W razie potrzeby wykonuje się szczegółowe badanie identyfikacyjne.

3. **Miano lub moc partii**

Oznaczanie ilościowe substancji czynnej wykonuje się w odniesieniu do każdej partii, aby wykazać, że mają one odpowiednie moc lub miano do zapewnienia bezpieczeństwa i skuteczności produktu.

4. **Identyfikacja i oznaczanie adiuwantów**

O ile dostępne są procedury badawcze, sprawdza się ilość i rodzaj adiuwantów oraz ich składników w produkcie gotowym.

5. **Identyfikacja i oznaczanie składników substancji pomocniczej**

Na tyle, na ile jest to konieczne, substancje pomocnicze podlegają co najmniej badaniom identyfikacyjnym.

W odniesieniu do czynników konserwujących obowiązkowe są badania górnej i dolnej granicy. Obowiązkowe jest badanie górnej granicy dla każdego innego składnika substancji pomocniczej, który może spowodować wzrost możliwości wystąpienia działań niepożądanych.

6. **Badania bezpieczeństwa**

Oprócz wyników badań przedstawionych zgodnie z częścią 3 niniejszego załącznika (Badania bezpieczeństwa), przedkłada się dane szczegółowe badań bezpieczeństwa partii. 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. Można odstąpić od rutynowego przeprowadzania badań bezpieczeństwa partii w interesie dobrostanu zwierząt, jeżeli wyprodukowano wystarczającą liczbę kolejnych partii i stwierdzono, że są one zgodne z wymogami badania.

7. **Badanie sterylności i czystości**

W zależności od rodzaju immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego oraz metody i warunków produkcji przeprowadza się odpowiednie badania w celu wykazania braku skażenia czynnikami obcymi lub innymi substancjami. Jeżeli w odniesieniu do każdej partii rutynowo przeprowadza się mniejszą liczbę badań, niż wymagana przez odpowiednią *Farmakopeę Europejską*, przeprowadzane badania mają decydujące znaczenie dla zgodności z monografią. Wymagane jest przedstawienie dowodu na to, że immunologiczny weterynaryjny produkt leczniczy spełniłby wymagania, gdyby został przebadany zgodnie z monografią.

8. **Wilgotność resztkowa**

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

▼M2

9. **Inaktywacja**

W przypadku szczepionek inaktywowanych na produkcie w opakowaniu końcowym przeprowadza się badania w celu sprawdzenia inaktywacji, chyba że zostały one przeprowadzone na późnym etapie produkcji.

F. ZGODNOŚĆ MIĘDZY POSZCZEGÓLNYMI PARTIAMI

W celu zapewnienia zgodności jakości między poszczególnymi partiami oraz wykazania zgodności ze specyfikacjami przedstawia się pełny protokół dotyczący trzech kolejnych partii i podający wyniki wszystkich badań przeprowadzonych podczas produkcji i na produkcie gotowym.

G. BADANIA STABILNOŚCI

Dane szczegółowe 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 proponowaną przez wnioskodawcę długość okresu przechowywania. Badania te są zawsze badaniami w czasie rzeczywistym; są przeprowadzane na wystarczającej ilości partii wyprodukowanych zgodnie z opisanym procesem produkcyjnym oraz na produktach przechowywanych w końcowych pojemnikach; badania te obejmują badania stabilności biologicznej oraz fizykochemicznej.

Wnioski zawierają wyniki analiz uzasadniające proponowaną długość okresu przechowywania w proponowanych warunkach przechowywania.

W przypadku, w którym produkt jest podawany w paszy, podaje się informację dotyczącą długości okresu przechowywania produktu na różnych etapach mieszania, gdy postępuje się zgodnie z zaleceniami.

W przypadku, w którym produkt gotowy wymaga rozpuszczenia przed podaniem lub jest podawany w wodzie pitnej, wymagane jest podanie długości okresu przechowywania produktu rozpuszczonego zgodnie z zaleceniami. Przedstawia się dane potwierdzające proponowaną długość okresu przechowywania rozpuszczonego produktu.

Dane dotyczące stabilności uzyskane z badania produktów skojarzonych można wykorzystać jako dane wstępne dla produktów pochodnych zawierających jeden lub więcej tych samych składników.

Proponowana długość okresu przechowywania jest uzasadniana.

Wykazuje się skuteczność każdego systemu konserwującego.

Informacje o skuteczności konserwantów w innych podobnych immunologicznych weterynaryjnych produktach leczniczych tego samego producenta można uznać za wystarczające.

H. INNE INFORMACJE

Informacje dotyczące jakości immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego nieujęte w poprzednich sekcjach można zawrzeć w dokumentacji.

CZĘŚĆ 3: *BADANIA BEZPIECZEŃSTWA*

A. WPROWADZENIE I WYMAGANIA OGÓLNE

Badania bezpieczeństwa wykazują potencjalne zagrożenia ze strony immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego, które mogą wystąpić w proponowanych warunkach przy zastosowaniu u zwierząt: są one oceniane w odniesieniu do potencjalnych korzyści produktu.

W przypadku, w którym immunologiczny weterynaryjny produkt leczniczy składa się z żywych organizmów, w szczególności takich, które mogą być rozsiewane przez zaszczepione zwierzęta, ocenia się potencjalne ryzyko dla zwierząt nieszczepionych tego samego lub innego gatunku narażonego na potencjalne ryzyko.

Badania bezpieczeństwa wykonuje się na gatunkach docelowych. Stosowaną dawką jest ilość produktu zalecana do stosowania, a partia użyta w badaniach bezpieczeństwa pochodzi z partii wyprodukowanych zgodnie z procesem wytwarzania opisanym w części 2 wniosku.

▼M2

W przypadku immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających żywe organizmy, dawkę używaną w badaniach laboratoryjnych opisanych w sekcjach B.1 i B.2 stanowi ilość produktu zawierająca maksymalne miano. W razie konieczności stężenie antygenu można dostosować w celu osiągnięcia wymaganej dawki. W przypadku szczepionek inaktywowanych, dawkę, która ma zostać użyta, stanowi ilość zalecana do stosowania, o maksymalnej zawartości antygenu, z wyjątkiem uzasadnionych sytuacji.

Dokumentacja dotycząca bezpieczeństwa wykorzystywana jest do oceny potencjalnych zagrożeń, które mogą być spowodowane narażeniem ludzi na działanie weterynaryjnego produktu leczniczego, na przykład podczas podawania go zwierzęciu.

B. 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 w kierunku objawów reakcji ogólnoustrojowych oraz miejscowych. W stosownych przypadkach badania te obejmują szczegółowe, pośmiertne makroskopowe i mikroskopowe badania miejsca wstrzyknięcia. Zapisuje się wszystkie inne obiektywne kryteria, takie jak temperaturę w odbycie oraz pomiary wydajności produkcyjnej.

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

Badania te mogą stanowić część badań nad powtórnymi dawkami wymaganych w pkt 3 lub mogą zostać pominięte, jeśli wyniki badań nad nadmiernymi dawkami wymaganych w pkt 2 nie wykazały żadnych objawów reakcji ogólnoustrojowych lub miejscowych.

2. **Bezpieczeństwo jednorazowego podania nadmiernej dawki**

Jedynie żywe immunologiczne weterynaryjne produkty lecznicze wymagają badań nad nadmiernymi dawkami.

Nadmierną dawkę immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego podaje się każdą drogą podawania zwierzętom z najbardziej wrażliwych kategorii gatunków docelowych, chyba że uzasadniony jest wybór najbardziej wrażliwych z kilku podobnych dróg podawania. W przypadku immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych podawanych we wstrzyknięciach, wybór dawki i drogi podawania uwzględnia maksymalną objętość, jaką można podać w dowolnym pojedynczym miejscu wstrzyknięcia. Zwierzęta są obserwowane i badane w kierunku objawów reakcji ogólnoustrojowych oraz miejscowych przez co najmniej 14 dni od ostatniego podania. Zapisuje się wszystkie inne kryteria, takie jak temperaturę w odbycie oraz pomiary wydajności produkcyjnej.

W stosownych przypadkach badania te obejmują szczegółowe, pośmiertne makroskopowe i mikroskopowe badania miejsca wstrzyknięcia, jeżeli badań tych nie przeprowadzono w ramach pkt 1.

3. **Bezpieczeństwo powtórnego podania jednej dawki**

W przypadku immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych, które mają być podawane więcej niż jeden raz, w ramach planu podstawowych szczepień, wymagane są badania nad powtórnym podaniem jednej dawki w celu wykrycia wszelkich niepożądanych działań wywołanych takim podaniem. Badania te przeprowadza się na najwrażliwszych kategoriach z gatunków docelowych (pod względem np. szczególnych ras lub grup wiekowych), stosując każdą zalecaną drogę podawania.

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

4. **Badanie wydajności reprodukcyjnej**

Badanie wydajności reprodukcyjnej jest brane pod uwagę w przypadku, w którym dane sugerują, że materiał wyjściowy, od którego pochodzi produkt, może być potencjalnym czynnikiem ryzyka. Wydajność reprodukcyjna osob-

▼M2

ników męskich oraz nieciężarnych i ciężarnych osobników żeńskich jest badana za pomocą zalecanej dawki i najwrażliwszej drogi podawania. Dodatkowo bada się szkodliwy wpływ na potomstwo, jak również działanie teratogeniczne i poronne.

Badania te mogą stanowić część badań bezpieczeństwa opisanych w pkt 1, 2 i 3 lub badań terenowych przewidzianych w sekcji C.

5. **Badanie funkcji immunologicznych**

W przypadku, w którym immunologiczny weterynaryjny produkt leczniczy może mieć niepożądany wpływ na reakcję immunologiczną zaszczepionego zwierzęcia lub jego potomstwa, 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 zaszczepionego na nieszczepione zwierzęta docelowe bada się, stosując zalecane drogi podawania, które mogą spowodować przenoszenie. Ponadto niezbędne może być zbadanie przenoszenia na gatunki niebędące gatunkami docelowymi, a mogące być bardzo podatne na żywe szczepy szczepionki.

6.2. *Rozsiewanie w zaszczepionym zwierzęciu*

Kał, mocz, mleko, jaja, wydzielina z pyska, nosa oraz inne wydzieliny są odpowiednio badane na obecność przedmiotowego organizmu. Ponadto mogą być wymagane badania dotyczące rozsiewania się szczepów szczepionki w ciele zwierzęcia, ze szczególnym uwzględnieniem miejsc, w których replikacja organizmu jest najbardziej prawdopodobna. W przypadku żywych szczepionek przeciwko zoonozom w rozumieniu dyrektywy 2003/99/WE Parlamentu Europejskiego i Rady ([1]), które mają być stosowane u zwierząt, od których pozyskuje się żywność, badania te powinny szczególnie uwzględniać przetrwanie organizmu w miejscy wstrzyknięcia.

6.3. *Odwrócenie zjadliwości szczepionek atenuowanych*

Odwrócenie zjadliwości badane jest na szczepie macierzystym. Jeżeli szczep macierzysty nie jest dostępny w wystarczającej ilości, badany jest szczep najniższego poziomu pasażowania stosowany w produkcji. Wykorzystanie innej opcji pasażowania należy uzasadnić. Szczepienie wstępne jest przeprowadzane drogą podawania, która może najprawdopodobniej prowadzić do odwrócenia zjadliwości. W odniesieniu do zwierząt docelowych wykonuje się seryjne pasażowanie przez pięć grup zwierząt, chyba że uzasadnione jest wykonanie większej liczby pasaży lub organizm wcześniej znika ze zwierząt docelowych. W przypadku, w którym organizm nie replikuje się odpowiednio, na gatunkach docelowych wykonuje się możliwie jak najwięcej pasaży.

6.4. *Właściwości biologiczne szczepu szczepionki*

W celu jak najdokładniejszego ustalenia wewnętrznych biologicznych właściwości szczepu szczepionki (np. neurotropizmu) konieczne mogą być inne badania.

6.5. *Rekombinacja lub genomiczny reasortyment szczepów*

Omawia się prawdopodobieństwo rekombinacji lub genomicznego reasortymentu szczepów terenowych lub innych.

7. **Bezpieczeństwo użytkownika**

Sekcja ta zawiera omówienie skutków opisanych w poprzednich sekcjach, które wiąże te skutki z rodzajem i zakresem narażenia człowieka w kontakcie z produktem, co ma na celu opracowanie stosownych ostrzeżeń dla użytkowników oraz innych środków zarządzania ryzykiem.

([1]) Dz.U. L 325 z 12.12.2003, s. 31.

▼M2

8. **Badanie pozostałości**

W odniesieniu do immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych nie istnieje zazwyczaj konieczność przeprowadzania badań pozostałości. W przypadku, w którym do wytwarzania immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych używa się adiuwantów lub konserwantów, należy jednak wziąć pod uwagę możliwość występowania jakichkolwiek pozostałości w środkach spożywczych. Gdy jest to niezbędne, bada się działanie takich pozostałości.

Proponuje się okres karencji i omawia jego stosowność w odniesieniu do wszystkich przeprowadzonych badań nad pozostałościami.

9. **Interakcje**

Jeżeli w charakterystyce produktu znajduje się oświadczenie dotyczące kompatybilności z innymi immunologicznymi produktami weterynaryjnymi, badane jest bezpieczeństwo połączenia. Wszelkie znane interakcje z weterynaryjnymi produktami leczniczymi są opisywane.

C. BADANIA TERENOWE

O ile nie uzasadniono inaczej, wyniki badań laboratoryjnych uzupełnia się danymi z badań terenowych, wykorzystując partie zgodnie z procesem wytwarzania opisanym we wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. W tych samych badaniach terenowych można badać zarówno bezpieczeństwo, jak i skuteczność.

D. OCENA RYZYKA ŚRODOWISKOWEGO

Celem oceny ryzyka środowiskowego jest oszacowanie potencjalnie szkodliwych skutków dla środowiska naturalnego, które mogą zostać wywołane przez zastosowanie danego produktu, oraz rozpoznanie wszelkich środków zapobiegawczych, które mogą być niezbędne do zmniejszenia tego ryzyka.

Ocena ta jest zazwyczaj przeprowadzana w dwóch fazach. Pierwsza faza oceny jest przeprowadzana zawsze. Szczegółowe informacje o ocenie podawane są zgodnie z przyjętymi wytycznymi. Ocena wykazuje potencjalne narażenie środowiska naturalnego na produkt oraz poziom ryzyka związany z wszelkiego rodzaju narażeniem, biorąc pod uwagę w szczególności:

— docelowe gatunki zwierząt oraz proponowany wzór stosowania,

— metodę podawania, w szczególności prawdopodobny zakres, w którym produkt wejdzie bezpośrednio do systemu środowiskowego,

— możliwe wydalanie produktu i jego substancji czynnych do środowiska przez leczone zwierzęta; jego trwałość w tych wydalinach,

— usuwanie niewykorzystanego produktu lub jego odpadów.

W przypadku żywych szczepów szczepionek, które mogą wywoływać zoonozy, ocenia się zagrożenie dla ludzi.

W przypadku, w którym wnioski z pierwszej fazy wskazują na możliwość oddziaływania produktu na środowisko naturalne, wnioskodawca przechodzi do drugiej fazy i ocenia potencjalne zagrożenie, jakie weterynaryjny produkt leczniczy może stwarzać dla środowiska. W stosownych przypadkach przeprowadza się dalsze badania dotyczące wpływu produktu (na glebę, wodę, powietrze, systemy wodne, organizmy, które nie są organizmami docelowymi).

E. OCENA WYMAGANA W PRZYPADKU WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH ZAWIERAJĄCYCH ORGANIZMY ZMODYFIKOWANE GENETYCZNIE LUB Z NICH ZŁOŻONYCH

W przypadku weterynaryjnego produktu leczniczego zawierającego organizmy zmodyfikowane genetycznie lub z nich złożonego, do wniosku należy załączyć dokumenty wymagane w art. 2 i części C dyrektywy 2001/18/WE.

▼M2

CZĘŚĆ 4: *BADANIA SKUTECZNOŚCI*

ROZDZIAŁ I

1. **Zasady ogólne**

Celem prób opisanych w niniejszej części jest wykazanie lub potwierdzenie skuteczności immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego. Wszystkie twierdzenia wnioskodawcy odnoszące się do właściwości, skutków i zastosowania produktu są w pełni poparte wynikami określonych prób, zawartymi we wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

2. **Przeprowadzanie prób**

Wszystkie próby skuteczności przeprowadza się zgodnie ze szczegółowym protokołem prób, który jest zarejestrowany na piśmie przed ich rozpoczęciem. Dobrostan zwierząt użytych do prób podlega nadzorowi weterynaryjnemu i jest brany pod uwagę podczas opracowywania każdego protokołu prób i podczas całego okresu prowadzenia prób.

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

Próby terenowe przeprowadzane są zgodnie z ustalonymi zasadami dobrej praktyki klinicznej, chyba że uzasadnione jest inne postępowanie.

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

Jeżeli próba terenowa nie jest przeprowadzana ze ślepą próbą, to przez analogię przepisy art. 55, 56 oraz 57 mają zastosowanie do oznaczania form użytkowych przewidzianych do stosowania w weterynaryjnych próbach terenowych. We wszystkich przypadkach na etykietach znajduje się naniesiona w sposób wyraźny i nieusuwalny adnotacja „do stosowania jedynie w weterynaryjnych próbach terenowych”.

ROZDZIAŁ II

A. **Wymagania ogólne**

1. Wybór szczepów antygenów lub szczepionki uzasadnia się na podstawie danych epizoologicznych.

2. Próby skuteczności przeprowadzane w laboratorium są próbami kontrolowanymi obejmującymi nieleczone zwierzęta kontrolne, chyba że jest to nieuzasadnione ze względu na dobrostan zwierząt, a skuteczność można wykazać w inny sposób.

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

   Wszystkie próby są opisane na tyle szczegółowo, aby mogły zostać powtórzone podczas prób kontrolnych przeprowadzonych na wniosek właściwych organów. Prowadzący badania przedstawia zatwierdzenie wszystkich zastosowanych technik.

   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 gatunku docelowego zwierząt proponowanego do szczepienia, każdą zalecaną drogą podawania oraz stosując proponowany schemat podawania. W stosownych przypadkach należy właściwie ocenić wpływ przeciwciał nabytych na drodze pasywnej lub pochodzących od matki na skuteczność szczepionki. O ile nie uzasadniono inaczej, rozpoczęcie i okres trwania ochrony jest ustalany na podstawie danych z prób i nimi poparty.

▼M2

4. Wykazuje się skuteczność każdego składnika wielowartościowych oraz skojarzonych immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych. W przypadku, w którym zaleca się podawanie produktu w połączeniu z innym weterynaryjnym produktem leczniczym lub w tym samym czasie, wykazuje się ich zgodność.

5. Ilekroć produkt stanowi część schematu szczepienia zalecanego przez wnioskodawcę, wykazuje się, jako całość, efekt „primingu" lub wzmocnienia albo wpływ immunologicznego produktu weterynaryjnego na skuteczność schematu.

6. Stosowaną dawką jest ilość produktu zalecana do stosowania, a partia użyta w badaniach skuteczności pochodzi z partii wyprodukowanych zgodnie z procesem wytwarzania opisanym w części 2 wniosku.

7. Jeżeli w charakterystyce produktu znajduje się oświadczenie dotyczące kompatybilności z innymi immunologicznymi produktami, badana jest skuteczność połączenia. Wszelkie inne znane interakcje z innymi weterynaryjnymi produktami leczniczymi są opisywane. Stosowanie równoczesne lub jednoczesne może być dozwolone, jeśli zostanie poparte odpowiednimi badaniami.

8. Dla diagnostycznych immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych podawanych zwierzętom, wnioskodawca wskazuje, w jaki sposób należy interpretować reakcje na ten produkt.

9. W przypadku szczepionek mających na celu umożliwienie rozróżnienia między zwierzętami zaszczepionymi a zakażonymi (szczepionki markerowe), jeżeli deklarowana skuteczność zależna jest od badań diagnostycznych *in vitro*, przedstawia się wystarczające dane dotyczące badań diagnostycznych, aby umożliwić właściwą ocenę deklaracji dotyczących właściwości markera.

B. **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. Na tyle, na ile jest to możliwe, warunki przeprowadzania prowokacji imitują naturalne warunki infekcji. Przedstawia się szczegółowe informacje na temat szczepu zastosowanego w prowokacji i jego znaczenia.

   W przypadku żywych szczepionek wykorzystuje się partie o minimalnym mianie lub mocy, jeżeli nie uzasadniono inaczej. W przypadku pozostałych produktów wykorzystuje się partie o minimalnej zawartości czynnej, chyba że uzasadnione jest inne postępowanie.

2. Jeżeli jest to możliwe, wyszczególnia się i dokumentuje mechanizmy odpornościowe (przenoszone przez komórki/humoralne, miejscowe/ogólne klasy immunoglobuliny) występujące po podaniu immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego zwierzęciu docelowemu zalecaną drogą podawania.

C. **Próby terenowe**

1. Wyniki prób laboratoryjnych uzupełnia się danymi z prób terenowych, wykorzystując partie reprezentatywne dla procesu wytwarzania opisanego we wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, z wyjątkiem uzasadnionych przypadków. W tych samych badaniach terenowych można badać zarówno bezpieczeństwo, jak i skuteczność.

2. W przypadku, w którym próby laboratoryjne nie uzasadniają skuteczności, można zaakceptować tylko rezultaty prób terenowych.

CZĘŚĆ 5: *DANE SZCZEGÓŁOWE I DOKUMENTY*

A. WPROWADZENIE

Dokumentacja dotycząca badań nad bezpieczeństwem i skutecznością zawiera wprowadzenie określające podmiot i wskazujące badania przeprowadzone zgodnie z częściami 3 i 4, jak również zawiera streszczenie ze szczegółowymi odniesieniami do opublikowanej literatury. Zawiera ono wszystkie obiektywne omówienia wszystkich uzyskanych wyników i prowadzi do wniosków dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego. Należy wskazać i omówić pominięcie jakichkolwiek wymienionych badań lub prób.

▼M2

B. BADANIA LABORATORYJNE

W stosunku do wszystkich badań przedstawia się:

1) streszczenie;

2) nazwę podmiotu przeprowadzającego badania;

3) szczegółowy protokół doświadczalny opisujący metody, zastosowaną aparaturę i materiały, dane takie jak: gatunek lub rasa zwierząt, kategorie zwierząt, gdzie zostały nabyte, ich identyfikacja i liczba, warunki, w jakich były przetrzymywane i karmione (stwierdzając m.in., czy były wolne od jakichkolwiek określonych patogenów lub wyszczególnionych przeciwciał, rodzaj oraz ilość jakichkolwiek dodatków paszowych), dawkę, drogę, schemat i daty podawania, opis i uzasadnienie zastosowanych metod statystycznych;

4) w przypadku zwierząt kontrolnych – czy otrzymywały placebo, czy nie otrzymywały leczenia;

5) w przypadku leczonych zwierząt oraz w innych stosownych przypadkach – czy otrzymywały badany produkt czy inny produkt dopuszczony do obrotu we Wspólnocie;

6) wszystkie obserwacje ogólne i dotyczące poszczególnych przypadków oraz uzyskane wyniki (ze średnimi i odchyleniami standardowymi), bez względu na to, czy korzystne, czy niekorzystne. Dane są opisywane na tyle dokładnie, aby pozwalały na ocenę krytyczną wyników, niezależnie od interpretacji autora. Dane nieprzetworzone są przedstawiane w formie tabelarycznej. W celu wyjaśnienia i zilustrowania wyniki mogą być uzupełnione kopiami nagrań, fotomikrografami itd.;

7) rodzaj, częstotliwość oraz czas trwania zaobserwowanych działań niepożądanych;

8) liczbę zwierząt wycofanych z badań przed czasem i powody tego wycofania;

9) w przypadku, w którym wymaga tego program badawczy – statystyczną analizę wyników oraz odchylenie danych;

10) wystąpienie oraz przebieg każdej równoczesnej choroby;

11) wszystkie szczegółowe informacje dotyczące weterynaryjnych produktów leczniczych (poza tymi, których badanie dotyczy), których podanie było niezbędne podczas przeprowadzania badania;

12) obiektywne omówienie uzyskanych wyników prowadzące do wysunięcia wniosków dotyczących bezpieczeństwa oraz skuteczności produktu.

C. BADANIA TERENOWE

Dane szczegółowe dotyczące badań terenowych muszą być wystarczająco precyzyjne, aby pozwolić na obiektywną ocenę. Zawierają one:

1) streszczenie;

2) nazwę, adres, funkcję i kwalifikacje prowadzącego badania;

3) miejsce i datę podania oraz kod identyfikacyjny, który można powiązać z nazwiskiem i adresem właściciela zwierzęcia (zwierząt);

4) szczegółowe informacje z protokołu z prób, podające opis zastosowanych metod, aparatury i materiałów, dane 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 (w odpowiednich przypadkach zbiorczą lub indywidualną), taką jak: gatunek, rasa lub odmiana, wiek, waga, płeć, stan fizjologiczny;

7) krótki opis metody hodowli i karmienia, podając rodzaj i ilości wszelkich dodatków paszowych;

8) wszystkie dane szczegółowe dotyczące obserwacji, wydajności produkcyjnej i wyników (ze średnimi lub odchyleniami standardowymi); w przypadku wykonywania badań i pomiarów na poszczególnych osobnikach podaje się dane dotyczące poszczególnych przypadków;

▼M2

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) skutki dla wydajności produkcyjnej zwierząt;

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 szczegółowe informacje dotyczące weterynaryjnych produktów leczniczych (poza tymi, których badanie dotyczy), które podano przed lub równocześnie z produktem badanym bądź podczas okresu obserwacyjnego; szczegółowe informacje o wszelkich zaobserwowanych interakcjach;

15) obiektywne omówienie uzyskanych wyników prowadzące do wysunięcia wniosków dotyczących bezpieczeństwa oraz skuteczności produktu.

CZĘŚĆ 6: *ODNIESIENIA BIBLIOGRAFICZNE*

Odniesienia bibliograficzne cytowane w streszczeniu wspomnianym w części 1 muszą być szczegółowo wykazane, a ich kopie dostarczone.

TYTUŁ III

WYMAGANIA DOTYCZĄCE OKREŚLONYCH WNIOSKÓW O POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

1. **Generyczne weterynaryjne produkty lecznicze**

Wnioski oparte na art. 13 (generyczne weterynaryjne produkty lecznicze) zawierają dane opisane w częściach 1 i 2 tytułu I niniejszego załącznika razem z oceną ryzyka środowiskowego, danymi wykazującymi, że produkt ma taki sam skład ilościowy i jakościowy pod względem substancji czynnych i taką samą postać farmaceutyczną co produkt leczniczy odniesienia, oraz dane wykazujące równoważność biologiczną z produktem leczniczym odniesienia. Jeżeli weterynaryjny produkt leczniczy jest biologicznym produktem leczniczym, muszą zostać spełnione wymagania dotyczące dokumentacji określone w sekcji 2 dla podobnych biologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych.

W przypadku generycznych weterynaryjnych produktów leczniczych szczegółowe i krytyczne charakterystyki dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności koncentrują się w szczególności na poniższych elementach:

— podstawy twierdzenia o istotnym podobieństwie,

— streszczenie dotyczące zawartości zanieczyszczeń w seriach substancji czynnej, jak również w gotowym produkcie leczniczym (i w odpowiednich przypadkach w produktach rozkładu pojawiających się podczas przechowywania), jakie zaproponowano do stosowania dla produktu, który ma zostać wprowadzony do obrotu, razem z oceną tych zanieczyszczeń,

— ocena badań równoważności biologicznej lub uzasadnienie nieprzeprowadzenia badań wraz z odesłaniem do przyjętych wytycznych,

— jeśli właściwe, dodatkowe dane w celu przedstawienia dowodów na równoważność bezpieczeństwa i skuteczności własności różnych soli, estrów lub pochodnych dopuszczonej substancji czynnej są dostarczane przez wnioskodawcę; dane te zawierają dowody na brak zmian we właściwościach farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych terapeutycznej części aktywnej lub w toksyczności, które mogłyby wpływać na profil bezpieczeństwa/skuteczności.

Każde twierdzenie w charakterystyce produktu nieznane z lub niewnioskowane z właściwości produktu leczniczego lub jego grupy terapeutycznej powinno być przedyskutowane w nieklinicznych/klinicznych przeglądach/streszczeniach i poparte publikacjami lub dodatkowymi badaniami.

W przypadku generycznych weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych do podawania domięśniowego, podskórnego lub przezskórnego przedstawia się następujące dane dodatkowe:

▼M2

— dowody wykazujące jednakowy albo odmienny ubytek pozostałości z miejsca podania, które mogą być potwierdzone odpowiednimi badaniami dotyczącymi ubytku pozostałości,

— dowody wykazujące tolerancję zwierząt docelowych w odniesieniu do miejsca podania, które mogą być potwierdzone odpowiednimi badaniami tolerancji u zwierząt docelowych.

2. **Podobne biologiczne weterynaryjne produkty lecznicze**

Zgodnie z art. 13 ust. 4, jeżeli biologiczny weterynaryjny produkt leczniczy podobny do biologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego odniesienia nie spełnia warunków zawartych w definicji generycznego produktu leczniczego, informacje, które należy przedstawić, nie są ograniczone do części 1 i 2 (dane farmaceutyczne, chemiczne i biologiczne), uzupełnionych danymi dotyczącymi równoważności i dostępności biologicznej. W takich przypadkach przedstawia się dodatkowe dane, w szczególności dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności produktu.

— Rodzaj i ilość dodatkowych danych (tj. badania toksykologiczne i inne badania bezpieczeństwa oraz odpowiednie badania kliniczne) ustala się osobno dla poszczególnych przypadków zgodnie z odpowiednimi wytycznymi naukowymi.

— Ze względu na różnorodność weterynaryjnych produktów leczniczych właściwy organ określa niezbędne badania przewidziane częściach 3 i 4, z uwzględnieniem dokładnych charakterystyk każdego biologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego z osobna.

Zasady ogólne, jakie mają być stosowane, są wymienione w przyjętych przez Agencję wytycznych uwzględniających charakterystykę rozpatrywanego biologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego. W przypadku, w którym biologiczny weterynaryjny produkt leczniczy odniesienia ma więcej niż jedno wskazanie, skuteczność i bezpieczeństwo biologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego deklarowanego jako podobny są uzasadniane lub, w razie konieczności, wykazywane oddzielnie dla każdego deklarowanego wskazania.

3. **Ugruntowane zastosowanie weterynaryjne**

Dla weterynaryjnych produktów leczniczych, których substancje czynne mają „ugruntowane zastosowanie weterynaryjne", o którym mowa w art. 13a, o uznanej skuteczności i akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa, stosuje się następujące zasady szczegółowe.

Wnioskodawca przedkłada części 1 i 2 zgodnie z opisem w tytule I niniejszego załącznika.

W odniesieniu do części 3 i 4 szczegółowa bibliografia naukowa uwzględnia wszystkie aspekty bezpieczeństwa i skuteczności.

Następujące szczegółowe zasady stosują się w celu wykazania ugruntowanego zastosowania weterynaryjnego:

3.1. Poniższe czynniki bierze się pod uwagę w celu wykazania ugruntowanego zastosowania medycznego weterynaryjnego składników weterynaryjnych produktów leczniczych:

a) okres stosowania danej substancji czynnej;

b) ilościowe aspekty stosowania tej substancji czynnej;

c) stopień naukowego zainteresowania stosowaniem danej substancji czynnej (mający odzwierciedlenie w opublikowanej literaturze naukowej);

d) spójność ocen naukowych.

Do ustanowienia ugruntowanego zastosowania medycznego różnych substancji niezbędne mogą być różne okresy. W żadnym przypadku jednakże czas wymagany do ustalenia ugruntowanego zastosowania weterynaryjnego w odniesieniu do składnika produktu leczniczego nie może być krótszy niż dziesięć lat od czasu pierwszego systematycznego i udokumentowanego użycia tej substancji jako weterynaryjnego produktu leczniczego we Wspólnocie.

3.2. Dokumentacja składana przez wnioskodawcę uwzględnia wszystkie aspekty oceny bezpieczeństwa lub skuteczności produktu dla proponowanego wskazania u gatunku docelowego przy zastosowaniu proponowanej drogi

▼M2

podania i trybu dawkowania. Musi ona zawierać lub powoływać się na przegląd odpowiedniej literatury, uwzględniając badania przed wprowadzeniem i po wprowadzeniu do obrotu oraz publikacje literatury naukowej dotyczące doświadczenia w postaci badań epidemiologicznych, w szczególności w formie porównawczych badań epidemiologicznych. Przekazywana jest całość dokumentacji, zarówno korzystnej, jak i niekorzystnej. Zgodnie z przepisami na temat ugruntowanego zastosowania weterynaryjnego szczególnie niezbędne jest wyjaśnienie, że odniesienia bibliograficzne do innych źródeł dowodowych (badania po wprowadzeniu na rynek, badania epidemiologiczne itd.), a nie same tylko dane odnoszące się do testów i badań, mogą służyć jako ważny dowód bezpieczeństwa i skuteczności produktu, jeżeli wniosek w sposób zadowalający wyjaśnia i uzasadnia wykorzystanie tych źródeł informacji.

3.3. Należy zwrócić szczególną uwagę na wszelkie brakujące informacje, a także musi być podane uzasadnienie, dlaczego wykazanie dopuszczalnego poziomu bezpieczeństwa lub skuteczności może być podtrzymane pomimo braku niektórych badań.

3.4. Szczegółowe i krytyczne streszczenia bezpieczeństwa i skuteczności muszą wyjaśniać przydatność wszystkich przedłożonych danych, które dotyczą produktu innego niż produkt przeznaczony do wprowadzenia do obrotu. Należy ocenić, czy produkt badany można uznać za podobny do produktu, dla którego złożony został wniosek o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, pomimo istniejących różnic.

3.5. Doświadczenie zdobyte po wprowadzeniu do obrotu innych produktów zawierających te same składniki jest szczególnie ważne i wnioskodawca powinien położyć specjalny nacisk na tę kwestię.

4. **Skojarzone weterynaryjne produkty lecznicze**

W przypadku wniosków opartych na art. 13b, w odniesieniu do skojarzonych weterynaryjnych produktów leczniczych przedstawia się dokumentację zawierającą części 1, 2, 3 i 4. Przedstawianie badań bezpieczeństwa i skuteczności każdej substancji czynnej nie jest konieczne. Niemniej jednak możliwe jest włączenie informacji o poszczególnych substancjach do wniosku dotyczącego mieszanek ustalonych. Jeżeli nie występuje interakcja podejrzewana o powodowanie zwiększonej toksyczności, złożenie danych dotyczących każdej substancji czynnej z osobna wraz z wymaganymi badaniami nad bezpieczeństwem użytkownika, ubytkiem pozostałości i badaniami klinicznymi produktu będącego mieszanką ustaloną można uznać za stosowne uzasadnienie pominięcia danych dotyczących produktów skojarzonych, które oparte jest na kwestii dobrostanu zwierząt i zbędnego badania na zwierzętach. W stosownych przypadkach przedstawia się informacje na temat miejsc wytwarzania i ocenę bezpieczeństwa dotyczącą czynników przypadkowych

5. **Wnioski związane ze świadomą zgodą**

Wnioski oparte na art. 13c zawierają dane opisane w części 1 tytułu I niniejszego załącznika, pod warunkiem, że posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oryginalnego weterynaryjnego produktu leczniczego wyrazi zgodę, aby wnioskodawca odniósł się do treści części 2, 3 i 4 dokumentacji tego produktu. W takim przypadku nie ma potrzeby składania szczegółowych i krytycznych streszczeń dotyczących jakości, bezpieczeństwa i skuteczności.

6. **Dokumentacja dla wniosków w wyjątkowych okolicznościach**

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu może zostać udzielone z zastrzeżeniem pewnych szczególnych zobowiązań, wymagających od wnioskodawcy wprowadzenia konkretnych procedur, w szczególności dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności weterynaryjnego produktu leczniczego, jeżeli, jak stanowi art. 26 ust. 3 niniejszej dyrektywy, wnioskodawca może wykazać, że nie jest w stanie przedstawić pełnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa w normalnych warunkach stosowania.

Określenie niezbędnych wymagań dotyczących wszystkich wniosków wspomnianych w niniejszej sekcji powinno podlegać wytycznym, które są przyjmowane przez Agencję.

7. **Mieszane wnioski o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu**

Mieszane wnioski o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu są to wnioski, w których część 3 lub 4 dokumentacji zawiera badania bezpieczeństwa i skuteczności przeprowadzone przez wnioskodawcę, jak również odniesienia

▼M2

bibliograficzne. Wszystkie pozostałe części muszą być zgodne ze strukturą opisaną w części I tytułu I niniejszego załącznika. Właściwy organ akceptuje zaproponowany przez wnioskodawcę sposób przedstawienia danych, rozpatrując każdy przypadek z osobna.

TYTUŁ IV

WYMAGANIA DOTYCZĄCE WNIOSKÓW O POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU DLA SZCZEGÓLNYCH WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Niniejsza część określa szczegółowe wymagania dotyczące zidentyfikowanych weterynaryjnych produktów leczniczych, związane z charakterem substancji czynnych zawartych w tych produktach.

1. *IMMUNOLOGICZNE WETERYNARYJNE PRODUKTY LECZNICZE*

A. GŁÓWNY ZBIÓR DANYCH DOTYCZĄCYCH ANTYGENU SZCZEPIONKOWEGO

W odniesieniu do szczególnych immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych oraz w drodze odstępstwa od przepisów tytułu II, część 2, sekcja C dotyczących substancji czynnych, wprowadza się pojęcie głównego zbioru danych dotyczących antygenu szczepionkowego (VAMF).

Dla celów niniejszego załącznika główny zbiór danych dotyczących antygenu szczepionkowego oznacza samodzielną część wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu szczepionki, która to część zawiera wszystkie istotne informacje o jakości każdej substancji czynnej będącej częścią tego weterynaryjnego produktu leczniczego. Ta samodzielna część może być wspólna dla jednej lub większej ilości pojedynczych lub skojarzonych szczepionek przedstawionych przez tego samego wnioskodawcę lub tego samego posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

Agencja przyjmuje wytyczne naukowe w sprawie składania i oceny głównego zbioru danych dotyczących antygenu szczepionkowego. Procedura składania i oceny głównego zbioru danych dotyczących antygenu szczepionkowego jest zgodna z wytycznymi opublikowanymi przez Komisję w Wytycznych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w Unii Europejskiej, tom 6B, Uwagi dla wnioskodawców.

B. DOKUMENTACJA WIELU SZCZEPÓW

W odniesieniu do pewnych immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych (związanych z pryszczycą, grypą ptaków i chorobą niebieskiego języka) oraz w drodze odstępstwa od przepisów tytułu II, część 2, sekcja C dotyczących substancji czynnych, wprowadza się koncepcję stosowania dokumentacji wielu szczepów.

Dokumentacja wielu szczepów oznacza pojedynczą dokumentację zwierającą istotne dane dla celów unikalnej i dokładnej oceny naukowej różnych możliwości szczepów/połączeń szczepów, umożliwiającą dopuszczenie do obrotu szczepionek przeciwko antygenowo zmiennym wirusom.

Agencja przyjmuje wytyczne naukowe w sprawie przedłożenia i oceny dokumentacji wielu szczepów. Procedura składania i oceny dokumentacji wielu szczepów jest zgodna z wytycznymi opublikowanymi przez Komisję w Wytycznych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w Unii Europejskiej, tom 6B, Uwagi dla wnioskodawców.

2. *HOMEOPATYCZNE WETERYNARYJNE PRODUKTY LECZNICZE*

Niniejsza sekcja ustanawia przepisy szczególne w sprawie stosowania części 2 i 3 tytułu I do homeopatycznych weterynaryjnych produktów leczniczych określonych w art. 1 ust. 8.

Część 2

Przepisy części 2 sięgają zastosowanie do dokumentów przedłożonych zgodnie z art. 18 w ramach uproszczonej rejestracji homeopatycznych produktów leczniczych, określonych w art. 17 ust. 1, jak również do dokumentów dla dopuszczenia innych homeopatycznych weterynaryjnych produktów leczniczych określonych w art. 19 ust. 1 z następującymi zmianami.

▼M2

a) *Terminologia*

Łacińska nazwa homeopatycznego surowca wyjściowego opisana w dokumentacji dołączonej do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu musi być zgodna z łacińskim tytułem w *Farmakopei Europejskiej* lub, jeżeli go tam nie ma, w urzędowej farmakopei państwa członkowskiego. W stosownych przypadkach podaje się nazwę zwyczajową stosowaną w każdym państwie członkowskim.

b) *Kontrola materiałów wyjściowych*

Załączone do wniosku dane szczegółowe i dokumenty na temat materiałów wyjściowych, tj. wszystkich używanych materiałów, włączając surowce i produkty pośrednie do końcowego rozcieńczenia, zawarte w gotowym weterynaryjnym produkcie leczniczym, są uzupełniane dodatkowymi danymi na temat homeopatycznych surowców wyjściowych.

Ogólne wymogi jakości stosują się do wszystkich materiałów wyjściowych i surowców, jak również do wszystkich etapów pośrednich procesu wytwarzania aż do końcowego rozcieńczenia zawartego w gotowym produkcie homeopatycznym. Jeżeli obecny jest składnik toksyczny, należy go skontrolować w końcowym rozcieńczeniu, jeśli jest to możliwe. Jeżeli jednak nie jest to możliwe z powodu dużego rozcieńczenia, składnik toksyczny zazwyczaj kontroluje się na wcześniejszym etapie. Każdy etap procesu wytwarzania – od materiału wyjściowego do końcowego rozcieńczenia zawartego w produkcie gotowym – musi być w pełni opisany.

W przypadku rozcieńczeń etapy rozcieńczenia przeprowadzane są zgodnie z metodami wytwarzania produktów homeopatycznych ustanowionymi w odpowiedniej monografii *Farmakopei Europejskiej*, lub, w przypadku ich braku, w urzędowej farmakopei państwa członkowskiego.

c) *Badanie kontrolne gotowego produktu leczniczego*

Do gotowych homeopatycznych weterynaryjnych produktów leczniczych stosują się ogólne wymogi jakości. Wszelkie wyjątki wymagają należytego uzasadnienia wnioskodawcy.

Przeprowadza się identyfikację i oznaczenie wszystkich składników istotnych toksykologicznie. Jeżeli da się uzasadnić, że identyfikacja lub oznaczenie wszystkich składników istotnych toksykologicznie nie są możliwe, np. z powodu ich rozcieńczenia w gotowym produkcie leczniczym, jakość wykazuje się przez pełną walidację procesu wytwarzania i rozcieńczania.

d) *Badania stabilności*

Należy wykazać stabilność produktu gotowego. Dane stabilności homeopatycznych surowców wyjściowych można na ogół przenosić na uzyskany z nich produkt rozcieńczony/o wzmożonym działaniu. Jeżeli niemożliwe jest zidentyfikowanie i oznaczenie substancji czynnych z powodu rozcieńczenia, można wziąć pod uwagę dane stabilności formy farmaceutycznej.

Część 3

Przepisy części 3 sięgają zastosowanie do uproszczonej rejestracji homeopatycznych weterynaryjnych produktów leczniczych, o których mowa w art. 17 ust. 1 niniejszej dyrektywy z następującą specyfikacją, bez uszczerbku dla przepisów rozporządzenia (EWG) nr 2377/90 dotyczących substancji zawartych w homeopatycznych surowcach wyjściowych przeznaczonych do podawania gatunkom zwierząt, od których pozyskuje się żywność.

Wszelkie braki w informacjach muszą być uzasadnione, np. trzeba podać uzasadnienie, dlaczego wykazanie dopuszczalnego poziomu bezpieczeństwa może być podtrzymane pomimo braku niektórych badań.

▼B

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.

▼B

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			

▼B

Niniejsza dyrektywa	Dyrektywa 65/65/EWG	Dyrektywa 81/851/EWG	Dyrektywa 81/852/EWG	Dyrektywa 90/677/EWG	Dyrektywa 92/74/EWG
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			
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			

▼B

Niniejsza dyrektywa	Dyrektywa 65/65/EWG	Dyrektywa 81/851/EWG	Dyrektywa 81/852/EWG	Dyrektywa 90/677/EWG	Dyrektywa 92/74/EWG
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
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			

▼B

Niniejsza dyrektywa	Dyrektywa 65/65/EWG	Dyrektywa 81/851/EWG	Dyrektywa 81/852/EWG	Dyrektywa 90/677/EWG	Dyrektywa 92/74/EWG
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			
art. 38		art. 22 ust. 2, 3 i 4			
art. 39		art. 23			
art. 40		art. 23a			
art. 41		art. 23b			

▼B

Niniejsza dyrektywa	Dyrektywa 65/65/EWG	Dyrektywa 81/851/EWG	Dyrektywa 81/852/EWG	Dyrektywa 90/677/EWG	Dyrektywa 92/74/EWG
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			

▼B

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. 1		art. 44			
art. 59 ust. 2		art. 45			
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			

▼B

Niniejsza dyrektywa	Dyrektywa 65/65/EWG	Dyrektywa 81/851/EWG	Dyrektywa 81/852/EWG	Dyrektywa 90/677/EWG	Dyrektywa 92/74/EWG
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			
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		

▼B

Niniejsza dyrektywa	Dyrektywa 65/65/EWG	Dyrektywa 81/851/EWG	Dyrektywa 81/852/EWG	Dyrektywa 90/677/EWG	Dyrektywa 92/74/EWG
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	–	–	–	–	–