

		Dziennik Urzędowy		
		nr	strona	data
► <u>M1</u>	Rozporządzenie delegowane Komisji (UE) 2021/805 z dnia 8 marca 2021 r.	L 180	3	21.5.2021
► <u>M2</u>	Rozporządzenie delegowane Komisji (UE) 2023/183 z dnia 23 listopada 2022 r.	L 26	7	30.1.2023



**ROZPORZĄDZENIE PARLAMENTU EUROPEJSKIEGO
I RADY (UE) 2019/6**

z dnia 11 grudnia 2018 r.

**w sprawie weterynaryjnych produktów leczniczych i uchylające
dyrektywę 2001/82/WE**

(Tekst mający znaczenie dla EOG)

ROZDZIAŁ I

PRZEDMIOT, ZAKRES I DEFINICJE

Artykuł 1

Przedmiot

W niniejszym rozporządzeniu ustanawia się przepisy dotyczące wprowadzania do obrotu, wytwarzania, przywozu, wywozu, dostarczania, dystrybucji, nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, kontroli i stosowania weterynaryjnych produktów leczniczych.

Artykuł 2

Zakres

1. Niniejsze rozporządzenie ma zastosowanie do weterynaryjnych produktów leczniczych przygotowywanych metodami przemysłowymi lub metodą obejmującą proces przemysłowy, przeznaczonych do wprowadzenia do obrotu.
2. Oprócz produktów, o których mowa w ust. 1 niniejszego artykułu, art. 94 i 95 mają również zastosowanie do substancji czynnych stosowanych jako materiały wyjściowe w weterynaryjnych produktach leczniczych.
3. Oprócz produktów, o których mowa w ust. 1 niniejszego artykułu, art. 94, 105, 108, 117, 120, 123 i 134 mają również zastosowanie do inaktywowanych immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych, wytwarzanych z patogenów i antygenów uzyskanych od zwierzęcia lub zwierząt w jednostce epidemiologicznej i stosowanych do leczenia tego zwierzęcia lub tych zwierząt w tej samej jednostce epidemiologicznej lub do leczenia zwierzęcia lub zwierząt w jednostce, co do której stwierdzono powiązanie epidemiologiczne.
4. Na zasadzie odstępstwa od ust. 1 i 2 niniejszego artykułu, jedynie art. 55, 56, 94, 117, 119, 123, 134 oraz sekcja 5 rozdziału IV mają zastosowanie do weterynaryjnych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu zgodnie z art. 5 ust. 6.
5. Na zasadzie odstępstwa od ust. 1 niniejszego artykułu, art. 5–15, 17–33, 35–54, 57–72, 82–84, 95, 98, 106, 107, 110, 112–116, 128, 130 i 136 nie mają zastosowania do homeopatycznych weterynaryjnych produktów leczniczych, które są zarejestrowane zgodnie z art. 86.
6. Oprócz produktów, o których mowa w ust. 1 niniejszego artykułu, rozdział VII ma również zastosowanie do:
 - a) substancji posiadających właściwości anaboliczne, przeciwważkowe, przeciwpasożytnicze, przeciwzapalne, hormonalne, odurzające lub psychotropowe, które można stosować u zwierząt;
 - b) weterynaryjnych produktów leczniczych przygotowanych w aptece lub przez osobę posiadającą uprawnienia w tym względzie na mocy prawa krajowego na podstawie recepty weterynaryjnej dla indywidualnego zwierzęcia lub niewielkiej grupy zwierząt („lek recepturowy”);

▼B

- c) weterynaryjnych produktów leczniczych przygotowanych w aptece zgodnie ze wskazaniami farmakopei i przeznaczonych do bezpośredniego wydania użytkownikowi końcowemu („lek apteczny”). Taki lek apteczny wydaje się na receptę weterynaryjną, jeżeli jest przeznaczony dla zwierząt, od których lub z których pozyskuje się żywność.
7. Niniejsze rozporządzenie nie ma zastosowania do:
- a) weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających komórki lub tkanki autologiczne lub alogeniczne, które nie zostały poddane procesowi przemysłowemu;
 - b) weterynaryjnych produktów leczniczych opartych na izotopach promieniotwórczych;
 - c) dodatków paszowych zgodnie z definicją zawartą w art. 2 ust. 2 lit. a) rozporządzenia (WE) nr 1831/2003 Parlamentu Europejskiego i Rady ⁽¹⁾;
 - d) weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych do wykorzystania w działalności badawczo-rozwojowej;
 - e) paszy leczniczej i produktów pośrednich zgodnie z definicją zawartą w art. 3 ust. 2 lit. a) i b) rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2019/4.
8. Niniejsze rozporządzenie, z wyjątkiem przepisów dotyczących scentralizowanej procedury wydawania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, pozostaje bez uszczerbku dla krajowych przepisów dotyczących opłat.
9. Żaden z przepisów niniejszego rozporządzenia nie stanowi dla państw członkowskich przeszkody w utrzymaniu lub we wprowadzeniu na ich terytorium dowolnych krajowych środków kontrolnych, jakie uznają one za stosowne w odniesieniu do substancji odurzających i psychotropowych.

*Artykuł 3***Kolizja przepisów**

1. W przypadku gdy weterynaryjny produkt leczniczy, o którym mowa w art. 2 ust. 1 niniejszego rozporządzenia, objęty jest również zakresem rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 528/2012 ⁽²⁾ lub rozporządzenia (WE) nr 1831/2003 i zachodzi kolizja między niniejszym rozporządzeniem a rozporządzeniem (UE) nr 528/2012 lub rozporządzeniem (WE) nr 1831/2003, niniejsze rozporządzenie ma pierwszeństwo.
2. Do celów ust. 1 niniejszego artykułu Komisja może, w drodze aktów wykonawczych, przyjmować decyzje dotyczące tego, czy dany produkt lub grupę produktów należy uznać za weterynaryjny produkt leczniczy. Te akty wykonawcze przyjmuje się zgodnie z procedurą sprawdzającą, o której mowa w art. 145 ust. 2.

*Artykuł 4***Definicje**

Do celów niniejszego rozporządzenia stosuje się następujące definicje:

- ⁽¹⁾ Rozporządzenie (WE) nr 1831/2003 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 22 września 2003 r. w sprawie dodatków stosowanych w żywieniu zwierząt (Dz.U. L 268 z 18.10.2003, s. 29).
- ⁽²⁾ Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 528/2012 z dnia 22 maja 2012 r. w sprawie udostępniania na rynku i stosowania produktów biobójczych (Dz.U. L 167 z 27.6.2012, s. 1).

▼B

- 1) „weterynaryjny produkt leczniczy” oznacza każdą substancję lub połączenie substancji, które spełniają co najmniej jeden z następujących warunków:
 - a) przedstawia się je jako posiadające właściwości leczące choroby u zwierząt lub zapobiegające im;
 - b) przeznaczone są do stosowania u zwierząt lub podawania zwierzętom w celu przywrócenia, poprawy lub zmiany funkcji fizjologicznych poprzez wywoływanie działania farmakologicznego, immunologicznego lub metabolicznego;
 - c) przeznaczone są do stosowania u zwierząt w celu postawienia diagnozy medycznej;
 - d) przeznaczone są do przeprowadzenia eutanazji zwierząt;
- 2) „substancja” oznacza każdą materię pochodzenia:
 - a) ludzkiego;
 - b) zwierzęcego;
 - c) roślinnego;
 - d) chemicznego;
- 3) „substancja czynna” oznacza każdą substancję lub mieszaninę substancji, które są przeznaczone do wykorzystania w procesie wytwarzania weterynaryjnego produktu leczniczego i które w wyniku tego procesu stają się składnikiem czynnym tego produktu;
- 4) „substancja pomocnicza” oznacza każdy składnik weterynaryjnego produktu leczniczego inny niż substancja czynna lub opakowanie;
- 5) „immunologiczny weterynaryjny produkt leczniczy” oznacza weterynaryjny produkt leczniczy, który jest przeznaczony do podawania zwierzętom w celu wytworzenia odporności czynnej lub biernej lub do diagnozowania ich stanu odporności;
- 6) „biologiczny weterynaryjny produkt leczniczy” oznacza weterynaryjny produkt leczniczy, w którym substancją czynną jest substancja biologiczna;
- 7) „substancja biologiczna” oznacza substancję wytwarzaną lub ekstrahowaną ze źródła biologicznego, która wymaga w celu jej scharakteryzowania i określenia jej jakości połączenia badań fizykochemiczno-biologicznych oraz znajomości procesu wytwarzania i jego kontroli;
- 8) „referencyjny weterynaryjny produkt leczniczy” oznacza weterynaryjny produkt leczniczy dopuszczony do obrotu zgodnie z art. 44, 47, 49, 52, 53 lub 54, o których mowa w art. 5 ust. 1, na podstawie wniosku złożonego zgodnie z art. 8;
- 9) „odtwórczy weterynaryjny produkt leczniczy” oznacza weterynaryjny produkt leczniczy, który posiada taki sam jakościowy i ilościowy skład substancji czynnych i taką samą postać farmaceutyczną jak referencyjny weterynaryjny produkt leczniczy oraz w odniesieniu do którego została wykazana biorównoważność z referencyjnym weterynaryjnym produktem leczniczym;
- 10) „homeopatyczny weterynaryjny produkt leczniczy” oznacza weterynaryjny produkt leczniczy przygotowany z homeopatycznych preparatów wyjściowych zgodnie z homeopatyczną procedurą wytwarzania opisaną w *Farmakopei Europejskiej* lub, w razie jej braku, w farmakopeach oficjalnie używanych w państwach członkowskich;

▼B

- 11) „oporność na środki przeciwdrobnoustrojowe” oznacza zdolność mikroorganizmów do przeżycia lub rozwijania się przy koncentracji środka przeciwdrobnoustrojowego, która zazwyczaj wystarcza do powstrzymania lub zabicia mikroorganizmów tego samego gatunku;
- 12) „środek przeciwdrobnoustrojowy” oznacza każdą substancję o bezpośrednim działaniu na mikroorganizmy stosowaną w leczeniu lub profilaktyce infekcji lub chorób zakaźnych, w tym antybiotyki, środki antywirusowe, środki przeciwgrzybicze i środki przeciwpierwotniacze;
- 13) „środek przeciwpasożytniczy” oznacza substancję, która zabija pasożyty lub powstrzymuje ich rozwój, stosowaną do leczenia infekcji, zarażenia lub choroby powodowanych lub przenoszonych przez pasożyty bądź do zapobiegania takiej infekcji, zarażeniu lub chorobie, w tym substancje o działaniu odstraszającym;
- 14) „antybiotyk” oznacza każdą substancję o bezpośrednim działaniu na bakterie stosowaną w leczeniu lub profilaktyce infekcji lub chorób zakaźnych;
- 15) „metafilaktyka” oznacza podanie produktu leczniczego grupie zwierząt po zdiagnozowaniu klinicznych przypadków choroby u części zwierząt w grupie w celu leczenia tych zwierząt, u których występują kliniczne objawy choroby, oraz w celu opanowania rozprzestrzeniania się choroby na zwierzęta pozostające z nimi w bliskim kontakcie, które są zagrożone, i które być może już zostały zarażone bezobjawowo;
- 16) „profilaktyka” oznacza podanie zwierzęciu lub grupie zwierząt produktu leczniczego przed pojawieniem się klinicznych objawów choroby w celu zapobieżenia wystąpieniu choroby lub infekcji;
- 17) „badanie kliniczne” oznacza badanie mające na celu zbadanie w warunkach terenowych bezpieczeństwa lub skuteczności weterynaryjnego produktu leczniczego w normalnych warunkach hodowli zwierząt lub w ramach zwykłej praktyki weterynaryjnej w celu uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub zmiany takiego pozwolenia;
- 18) „badanie przedkliniczne” oznacza badanie nieobjęte definicją badania klinicznego, którego celem jest zbadanie bezpieczeństwa lub skuteczności weterynaryjnego produktu leczniczego w celu uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub zmiany takiego pozwolenia;
- 19) „stosunek korzyści do ryzyka” oznacza ocenę pozytywnych skutków weterynaryjnego produktu leczniczego w stosunku do następujących rodzajów ryzyka związanych ze stosowaniem tego produktu:
 - a) wszelkiego ryzyka związanego z jakością, bezpieczeństwem i skutecznością weterynaryjnych produktów leczniczych w odniesieniu do zdrowia zwierząt lub zdrowia ludzkiego;
 - b) wszelkiego ryzyka wystąpienia niepożądanych skutków dla środowiska;
 - c) wszelkiego ryzyka związanego z rozwojem oporności;
- 20) „nazwa zwyczajowa” oznacza międzynarodową niezastrzeżoną nazwę zalecaną przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) w odniesieniu do danej substancji lub, w przypadku gdy taka nazwa nie istnieje, nazwę ogólnie stosowaną;
- 21) „nazwa weterynaryjnego produktu leczniczego” oznacza nazwę własną, która nie może być mylona z nazwą zwyczajową, albo nazwę zwyczajową lub naukową uzupełnioną znakiem towarowym bądź nazwą posiadacza zezwolenia na dopuszczenie do obrotu;

▼B

- 22) „moc” oznacza zawartość substancji czynnych w weterynaryjnym produkcie leczniczym, wyrażoną ilościowo na jednostkę dawki, jednostkę objętości lub jednostkę masy zgodnie z postacią farmaceutyczną;
- 23) „właściwy organ” oznacza organ wyznaczony przez państwo członkowskie zgodnie z art. 137;
- 24) „oznakowanie opakowania” oznacza informacje podane na opakowaniu bezpośrednim lub opakowaniu zewnętrznym;
- 25) „opakowanie bezpośrednie” oznacza pojemnik lub inną formę opakowania będącą w bezpośrednim kontakcie z weterynaryjnym produktem leczniczym;
- 26) „opakowanie zewnętrzne” oznacza opakowanie, w którym umieszczone jest opakowanie bezpośrednie;
- 27) „ulotka dołączona do opakowania” oznacza ulotkę dokumentacyjną dotyczącą weterynaryjnego produktu leczniczego, która zawiera informacje mające na celu zapewnienie bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu;
- 28) „upoważnienie do korzystania z danych” oznacza oryginalny dokument podpisany przez właściciela danych lub jego przedstawiciela, zgodnie z którym dane te mogą być wykorzystane w interesie wnioskodawcy wobec właściwych organów, Europejskiej Agencji Leków ustanowionej rozporządzeniem (WE) nr 726/2004 (zwanej dalej „Agencją”) lub Komisji na użytek niniejszego rozporządzenia;
- 29) „ograniczony rynek” oznacza rynek jednego z następujących rodzajów produktów leczniczych:
 - a) weterynaryjnych produktów leczniczych stosowanych do leczenia chorób, które występują rzadko lub na ograniczonych obszarach geograficznych, lub do zapobiegania tym chorobom;
 - b) weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych dla gatunków zwierząt innych niż bydło, owce z przeznaczeniem na produkcję mięsa, świnie, kury domowe, psy i koty;
- 30) „nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii” oznacza naukę i działania związane z wykrywaniem, oceną i pojmowaniem podejrzewanych zdarzeń niepożądanych oraz wszelkich innych problemów dotyczących produktów leczniczych, jak również z zapobieganiem tym zdarzeniom i problemom;
- 31) „pełny opis systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii” oznacza szczegółowy opis systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii stosowany przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w odniesieniu do jednego lub większej liczby dopuszczonych do obrotu weterynaryjnych produktów leczniczych;
- 32) „kontrola” oznacza każde zadanie wykonane przez właściwy organ mające na celu sprawdzenie zgodności z niniejszym rozporządzeniem;
- 33) „recepta weterynaryjna” oznacza dokument wydany przez lekarza weterynarii dotyczący weterynaryjnego produktu leczniczego lub produktu leczniczego stosowanego u ludzi w celu zastosowania go u zwierząt;
- 34) „okres karencji” oznacza minimalny okres między ostatnim podaniem zwierzęciu weterynaryjnego produktu leczniczego a produkcją środków spożywczych od lub z tego zwierzęcia, co w normalnych warunkach stosowania jest konieczne w celu zapewnienia, aby takie środki spożywcze nie zawierały pozostałości w ilościach szkodliwych dla zdrowia publicznego;
- 35) „wprowadzenie do obrotu” oznacza udostępnienie po raz pierwszy weterynaryjnego produktu leczniczego na całym rynku unijnym lub w co najmniej jednym państwie członkowskim, stosownie do przypadku;

▼B

- 36) „dystrybucja hurtowa” oznacza ogół działalności, na którą składają się nabywanie, posiadanie, dostarczanie lub eksport weterynaryjnych produktów leczniczych za opłatą lub bezpłatnie, z wyjątkiem detalicznej sprzedaży weterynaryjnych produktów leczniczych ogółowi społeczeństwa;
- 37) „gatunki zwierząt wodnych” oznaczają gatunki, o których mowa w art. 4 pkt 3 rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/429 ⁽³⁾;
- 38) „zwierzęta, od których lub z których pozyskuje się żywność” oznaczają zwierzęta, od których lub z których pozyskuje się żywność, zgodnie z definicją zawartą w art. 2 lit. b) rozporządzenia (WE) nr 470/2009;
- 39) „zmiana” oznacza zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu weterynaryjnego produktu leczniczego, o których mowa w art. 36;
- 40) „reklamowanie weterynaryjnych produktów leczniczych” oznacza dokonywanie prezentacji w dowolnej formie w związku z weterynaryjnymi produktami leczniczymi w celu promowania dostarczania, dystrybucji, sprzedaży, przepisywania lub stosowania weterynaryjnych produktów leczniczych, włącznie z dostarczaniem próbek i sponsoringiem;
- 41) „procedura zarządzania sygnałami” oznacza procedurę aktywnego monitorowania danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w odniesieniu do weterynaryjnych produktów leczniczych w celu oceny danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii oraz w celu ustalenia, czy zmienił się stosunek korzyści do ryzyka w przypadku tych weterynaryjnych produktów leczniczych, aby wykryć ryzyko dla zdrowia zwierząt lub zdrowia publicznego lub dla ochrony środowiska;
- 42) „potencjalne poważne ryzyko dla zdrowia ludzkiego lub zdrowia zwierząt lub dla środowiska” oznacza sytuację, w której istnieje znaczne prawdopodobieństwo, że poważne zagrożenie wynikające ze stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego będzie miało wpływ na zdrowie ludzkie lub zdrowie zwierząt lub na środowisko;
- 43) „nowatorski weterynaryjny produkt leczniczy” oznacza:
- a) weterynaryjny produkt leczniczy przeznaczony specjalnie do celów terapii genowej, medycyny regeneracyjnej, inżynierii tkankowej, leczenia produktami krwiopochodnych, terapii fagowej;
 - b) weterynaryjny produkt leczniczy uzyskany przy pomocy nanotechnologii; lub
 - c) inną terapię, która jest uważana za rodzącą się dziedzinę medycyny weterynaryjnej;
- 44) „jednostka epidemiologiczna” oznacza jednostkę epidemiologiczną zgodnie z definicją zawartą w art. 4 pkt 39 rozporządzenia (UE) 2016/429.

⁽³⁾ Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/429 z dnia 9 marca 2016 r. w sprawie przenośnych chorób zwierząt oraz zmieniające i uchylające niektóre akty w dziedzinie zdrowia zwierząt („Prawo o zdrowiu zwierząt”) (Dz.U. L 84 z 31.3.2016, s. 1).

*ROZDZIAŁ II***POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU –PRZEPISY
OGÓLNE I ZASADY DOTYCZĄCE WNIOSKÓW***Sekcja 1***Przepisy ogólne***Artykuł 5***Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu**

1. Weterynaryjny produkt leczniczy wprowadza się do obrotu dopiero po wydaniu przez właściwy organ lub, w stosownych przypadkach, Komisję pozwolenia na dopuszczenie do obrotu tego produktu, zgodnie z art. 44, 47, 49, 52, 53 lub 54.
2. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu weterynaryjnego produktu leczniczego jest ważne przez czas nieokreślony.
3. Decyzje dotyczące wydania, odmowy wydania, zawieszenia, cofnięcia lub zmiany pozwolenia na dopuszczenie do obrotu podaje się do wiadomości publicznej.
4. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu może zostać wydane wyłącznie wnioskodawcy mającemu siedzibę na terytorium Unii. Wymóg dotyczący posiadania siedziby w Unii stosuje się również do posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.
5. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu weterynaryjnego produktu leczniczego przeznaczonego dla co najmniej jednego gatunku zwierząt, od których lub z których pozyskuje się żywność, może zostać wydane jedynie w przypadku, gdy substancja farmakologicznie czynna jest dozwolona zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 470/2009 i aktami przyjętymi na jego podstawie w odniesieniu do danych gatunków zwierząt.
6. W przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych dla zwierząt utrzymywanych wyłącznie jako zwierzęta domowe: zwierząt akwariowych lub trzymanyh w stawach, ryb ozdobnych, ptaków trzymanyh w klatkach, gołębi pocztowych, zwierząt trzymanyh w terrariach, małych gryzoni, fretok i królików państwa członkowskie mogą zezwolić na odstępstwa od niniejszego artykułu pod warunkiem że takie weterynaryjne produkty lecznicze wydaje się bez recepty weterynaryjnej oraz że w państwie członkowskim zostały wprowadzone wszelkie niezbędne środki w celu uniemożliwienia nieuprawnionego stosowania tych weterynaryjnych produktów leczniczych u innych zwierząt.

*Artykuł 6***Składanie wniosków o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu**

1. Wnioski o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu składa się do właściwego organu, jeżeli dotyczą one wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zgodnie z którąkolwiek z następujących procedur:
 - a) procedurą krajową określoną w art. 46 i 47;
 - b) procedurą zdecentralizowaną określoną w art. 48 i 49;
 - c) procedurą wzajemnego uznawania określoną w art. 51 i 52;
 - d) procedurą kolejnego uznania określoną w art. 53.
2. Wnioski o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu składa się do Agencji, jeżeli dotyczą one wydawania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zgodnie ze scentralizowaną procedurą wydawania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu określoną w art. 42–45.

▼B

3. Wnioski, o których mowa w ust. 1 i 2, składa się elektronicznie, w formatach udostępnionych przez Agencję.
4. Wnioskodawca jest odpowiedzialny za rzetelność przedłożonych informacji i dokumentacji w odniesieniu do swojego wniosku.
5. W ciągu 15 dni od otrzymania wniosku właściwy organ lub, w stosownych przypadkach, Agencja informuje wnioskodawcę o tym, czy zostały przedstawione wszystkie informacje i dokumentacja wymagane zgodnie z art. 8 oraz czy wniosek jest ważny.
6. W przypadku gdy właściwy organ lub, w stosownych przypadkach, Agencja uzna, że wniosek jest niekompletny, odpowiednio informują o tym wnioskodawcę i wyznaczają termin na przedłożenie brakujących informacji i dokumentacji. Jeżeli wnioskodawca nie dostarczy brakujących informacji i dokumentacji w wyznaczonym terminie, wniosek uważa się za cofnięty.
7. Jeżeli wnioskodawca nie przedstawi kompletnego tłumaczenia wymaganej dokumentacji w terminie sześciu miesięcy od otrzymania informacji, o których mowa w art. 49 ust. 7, art. 52 ust. 8 lub art. 53 ust. 2, wniosek uważa się za cofnięty.

*Artykuł 7***Języki**

1. Językiem lub językami, w których sporządzone są charakterystyka produktu oraz informacje podane na oznakowaniu opakowania i na ulotce dołączonej do opakowania, są, o ile państwo członkowskie nie stanowi inaczej, język urzędowy lub języki urzędowe państwa członkowskiego, w którym weterynaryjny produkt leczniczy jest udostępniany na rynku.
2. Opakowanie weterynaryjnych produktów leczniczych może być oznakowane w kilku językach.

*Sekcja 2***Wymogi dotyczące dokumentacji***Artykuł 8***Dane, które należy złożyć wraz z wnioskiem**

1. Wniosek o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zawiera następujące elementy:
 - a) informacje określone w załączniku I;
 - b) dokumentację techniczną konieczną do wykazania jakości, bezpieczeństwa i skuteczności weterynaryjnego produktu leczniczego zgodnie z wymogami określonymi w załączniku II;
 - c) streszczenie pełnego opisu systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.
2. Jeżeli wniosek dotyczy przeciwdrobnoustrojowego weterynaryjnego produktu leczniczego, oprócz wymienionych w ust. 1 informacji, dokumentacji technicznej i streszczenia przedstawia się również:

▼B

- a) dokumentację dotyczącą bezpośredniego lub pośredniego ryzyka dla zdrowia publicznego lub zdrowia zwierząt bądź dla środowiska związanego ze stosowaniem przeciwdrobnoustrojowego weterynaryjnego produktu leczniczego u zwierząt;
- b) informacje dotyczące środków zmniejszających ryzyko służących ograniczaniu rozwoju oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe związanej ze stosowaniem weterynaryjnego produktu leczniczego.

3. Jeżeli wniosek dotyczy weterynaryjnego produktu leczniczego przeznaczonego dla zwierząt, od których lub z których pozyskuje się żywność, i zawierającego substancje farmakologicznie czynne, które nie zostały dozwolone zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 470/2009 i z aktami przyjętymi na jego podstawie w odniesieniu do danych gatunków zwierząt, oprócz wymienionych w ust. 1 niniejszego artykułu informacji, dokumentacji technicznej i streszczenia przedstawia się dokument potwierdzający, że w Agencji złożono ważny wniosek o ustalenie maksymalnych limitów pozostałości zgodnie z tym rozporządzeniem.

4. Ust. 3 niniejszego artykułu nie ma zastosowania do weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych dla zwierząt z rodziny koniowatych, które zostały zgłoszone jako nieprzeznaczone do uboju w celu spożycia przez ludzi w unikalnym dożywotnim dokumencie identyfikacyjnym, o którym mowa w art. 114 ust. 1 lit. c) rozporządzenia (UE) 2016/429 i we wszelkich aktach przyjętych na jego podstawie, a substancje czynne zawarte w tych weterynaryjnych produktach leczniczych nie są dozwolone zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 470/2009 lub z aktami przyjętymi na jego podstawie.

5. Jeżeli wniosek dotyczy weterynaryjnego produktu leczniczego zawierającego organizmy zmodyfikowane genetycznie lub składającego się z nich w rozumieniu art. 2 dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2001/18/WE⁽⁴⁾, oprócz wymienionych w ust. 1 niniejszego artykułu informacji, dokumentacji technicznej i streszczenia do wniosku dołącza się:

- a) kopię pisemnej zgody właściwych organów na zamierzone uwalnianie do środowiska organizmów zmodyfikowanych genetycznie do celów badań i rozwoju, jak przewidziano w części B dyrektywy 2001/18/WE;
- b) pełną dokumentację techniczną z informacjami wymaganymi zgodnie z załącznikami III i IV dyrektywy 2001/18/WE;
- c) ocenę ryzyka dla środowiska zgodnie z zasadami określonymi w załączniku II do dyrektywy 2001/18/WE; oraz
- d) wyniki wszelkich badań przeprowadzanych na potrzeby prac badawczych lub rozwojowych.

6. Jeżeli wniosek składany jest zgodnie z procedurą krajową określoną w art. 46 i 47, oprócz wymienionych w ust. 1 niniejszego artykułu informacji, dokumentacji technicznej i streszczenia wnioskodawca składa oświadczenie stwierdzające, że nie złożył wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu tego samego weterynaryjnego produktu leczniczego w innym państwie członkowskim lub w Unii ani że, w stosownych przypadkach, nie wydano takiego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w innym państwie członkowskim lub w Unii.

⁽⁴⁾ Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2001/18/WE z dnia 12 marca 2001 r. w sprawie zamierzonego uwalniania do środowiska organizmów zmodyfikowanych genetycznie i uchylająca dyrektywę Rady 90/220/EWG (Dz.U. L 106 z 17.4.2001, s. 1).



Sekcja 3

Badania kliniczne

Artykuł 9

Badania kliniczne

1. Wniosek o zatwierdzenie badania klinicznego składa się zgodnie z mającym zastosowanie prawem krajowym do właściwego organu państwa członkowskiego, w którym dane badanie kliniczne ma mieć miejsce.
2. Badanie kliniczne zatwierdza się pod warunkiem że zwierzęta, od których lub z których pozyskuje się żywność, wykorzystane w badaniach klinicznych lub ich produkty nie wejdą do łańcucha żywnościowego, chyba że właściwy organ wyznaczył odpowiedni okres karencji.
3. Właściwy organ wydaje decyzję zatwierdzającą badanie kliniczne lub decyzję odmowną w ciągu 60 dni od otrzymania ważnego wniosku.
4. Badania kliniczne przeprowadza się z należytym uwzględnieniem międzynarodowych wytycznych dotyczących dobrej praktyki klinicznej w ramach międzynarodowej współpracy w zakresie harmonizacji wymogów technicznych w odniesieniu do rejestracji weterynaryjnych produktów leczniczych (VICH).
5. Dane pochodzące z badań klinicznych składa się wraz z wnioskiem o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w celu przedstawienia dokumentacji, o której mowa w art. 8 ust. 1 lit. b).
6. Dane pochodzące z badań klinicznych przeprowadzonych poza Unią mogą zostać wzięte pod uwagę w ocenie wniosku o dopuszczenie do obrotu wyłącznie w przypadku, gdy badania te zostały zaplanowane, przeprowadzone i zgłoszone zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi dotyczącymi dobrej praktyki klinicznej w ramach VICH.

Sekcja 4

Oznakowanie opakowania i ulotka dołączona do opakowania

Artykuł 10

Oznakowanie opakowania bezpośredniego weterynaryjnych produktów leczniczych

1. Na opakowaniu bezpośrednim weterynaryjnego produktu leczniczego umieszcza się następujące informacje, natomiast nie umieszcza się na nim, z zastrzeżeniem art. 11 ust. 4, informacji innych niż:
 - a) nazwa weterynaryjnego produktu leczniczego oraz jego moc i postać farmaceutyczna;
 - b) informacje dotyczące substancji czynnych wyrażone jakościowo i ilościowo na jednostkę lub zgodnie z formą podawania na daną objętość lub wagę, przy użyciu ich nazw zwyczajowych;
 - c) numer serii poprzedzony słowem „Lot”;
 - d) imię i nazwisko lub firma, lub logo posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;
 - e) gatunki docelowe;
 - f) termin ważności w formacie „mm/rrrr” poprzedzony wyrażeniem „Exp.”;
 - g) specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu, jeśli istnieją;

▼B

- h) droga podawania; oraz
 - i) w stosownych przypadkach, okres karencji, nawet jeśli jest to okres zerowy.
2. Informacje, o których mowa w ust. 1 niniejszego artykułu, przedstawione są za pomocą łatwych do odczytania i zrozumienia znaków lub w stosownych przypadkach za pomocą skrótów lub piktogramów wspólnych dla całej Unii, wymienionych zgodnie z art. 17 ust. 2.
3. Niezależnie od ust. 1, państwo członkowskie może zdecydować, że na opakowaniu bezpośrednim weterynaryjnego produktu leczniczego udostępnianego na jego terytorium do informacji wymaganych zgodnie z ust. 1 dodaje się kod identyfikacyjny.

*Artykuł 11***Oznakowanie opakowania zewnętrznego weterynaryjnych produktów leczniczych**

1. Na opakowaniu zewnętrznym weterynaryjnego produktu leczniczego umieszcza się następujące informacje, natomiast nie umieszcza się na nim informacji innych niż:
- a) informacje, o których mowa w art. 10 ust. 1;
 - b) zawartość z podaniem masy, objętości lub liczby bezpośrednich opakowań jednostkowych weterynaryjnego produktu leczniczego;
 - c) ostrzeżenie, że weterynaryjny produkt leczniczy należy przechowywać poza wzrokiem i zasięgiem dzieci;
 - d) ostrzeżenie, że weterynaryjny produkt leczniczy służy wyłącznie do leczenia zwierząt;
 - e) z zastrzeżeniem art. 14 ust. 4, zalecenie dotyczące przeczytania ulotki dołączonej do opakowania;
 - f) w przypadku homeopatycznych weterynaryjnych produktów leczniczych, określenie „homeopatyczny weterynaryjny produkt leczniczy”;
 - g) w przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych wydawanych bez recepty weterynaryjnej, wskazanie lub wskazania;
 - h) numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;
2. Państwo członkowskie może zdecydować, że na opakowaniu zewnętrznym weterynaryjnego produktu leczniczego udostępnianego na jego terytorium do informacji wymaganych zgodnie z ust. 1 dodaje się kod identyfikacyjny. Taki kod może zastąpić numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, o którym mowa w ust. 1 lit. h).
3. Informacje, o których mowa w ust. 1 niniejszego artykułu, przedstawione są za pomocą łatwych do odczytania i zrozumienia znaków lub w stosownych przypadkach za pomocą skrótów lub piktogramów wspólnych dla całej Unii, wymienionych zgodnie z art. 17 ust. 2.
4. W przypadku braku opakowania zewnętrznego wszystkie informacje, o których mowa w ust. 1 i 2, przedstawia się na opakowaniu bezpośrednim.

*Artykuł 12***Oznakowanie małych bezpośrednich opakowań jednostkowych weterynaryjnych produktów leczniczych**

1. Na zasadzie odstępstwa od art. 10, na bezpośrednich opakowaniach jednostkowych, które są zbyt małe, by umieścić na nich w czytelnej formie informacje, o których mowa w tym artykule, umieszcza się następujące informacje, natomiast nie umieszcza się na nich informacji innych niż:
- a) nazwa weterynaryjnego produktu leczniczego;

▼B

- b) szczegółowe dane dotyczące ilości substancji czynnych;
 - c) numer serii poprzedzony słowem „Lot”;
 - d) termin ważności w formacie „mm/rrrr” poprzedzony wyrażeniem „Exp.”.
2. Bezpośrednie opakowania jednostkowe, o których mowa w ust. 1 niniejszego artykułu, mają opakowania zewnętrzne zawierające informacje wymagane w art. 11 ust. 1, 2 i 3.

*Artykuł 13***Dodatkowe informacje na opakowaniu bezpośrednim lub opakowaniu zewnętrznym weterynaryjnych produktów leczniczych**

Na zasadzie odstępstwa od art. 10 ust. 1, art. 11 ust. 1 i art. 12 ust. 1 państwa członkowskie mogą, w granicach swojego terytorium oraz na prośbę wnioskodawcy, zezwolić wnioskodawcy na umieszczenie na opakowaniu bezpośrednim lub opakowaniu zewnętrznym weterynaryjnego produktu leczniczego dodatkowych przydatnych informacji, jeśli są one zgodne z charakterystyką produktu leczniczego i nie stanowią reklamy weterynaryjnego produktu leczniczego.

*Artykuł 14***Ulotka dołączona do opakowania weterynaryjnych produktów leczniczych**

1. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zapewnia łatwo dostępną ulotkę dołączoną do opakowania każdego weterynaryjnego produktu leczniczego. Ta ulotka dołączona do opakowania zawiera co najmniej następujące informacje:
- a) imię i nazwisko lub firmę oraz stały adres lub siedzibę statutową posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz producenta oraz, w stosownych przypadkach, przedstawiciela posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;
 - b) nazwę weterynaryjnego produktu leczniczego oraz jego moc i postać farmaceutyczną;
 - c) jakościowy i ilościowy skład substancji czynnej lub substancji czynnych;
 - d) gatunki docelowe, dawki w przypadku każdego gatunku, sposób i drogę podawania oraz w razie potrzeby zalecenia dotyczące prawidłowego podawania;
 - e) wskazania dotyczące stosowania;
 - f) przeciwwskazania i zdarzenia niepożądane;
 - g) w stosownych przypadkach, okres karencji, nawet jeśli jest to okres zerowy;
 - h) specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu, jeśli istnieją;
 - i) informacje konieczne dla bezpieczeństwa lub ochrony zdrowia, w tym wszystkie specjalne środki ostrożności związane ze stosowaniem i wszelkie inne ostrzeżenia;
 - j) informacje dotyczące systemów gromadzenia, o których mowa w art. 117, mających zastosowanie do danego weterynaryjnego produktu leczniczego;
 - k) numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;
 - l) dane kontaktowe posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub, w stosownych przypadkach, jego przedstawiciela na użytek zgłaszania podejrzewanych zdarzeń niepożądanych;
 - m) klasyfikację weterynaryjnych produktów leczniczych zgodnie z art. 34.

▼B

2. Ulotka dołączona do opakowania może zawierać dodatkowe informacje dotyczące dystrybucji, posiadania lub wszelkich niezbędnych środków ostrożności zgodne z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu, pod warunkiem że informacje te nie mają charakteru reklamowego. Takie dodatkowe informacje umieszczone na ulotce dołączonej do opakowania są wyraźnie oddzielone od informacji, o których mowa w ust. 1.

3. Ulotka dołączona do opakowania jest tak napisana i zaprojektowana, aby była czytelna, jasna i zrozumiała dla ogółu społeczeństwa. Państwa członkowskie mogą zdecydować, że będzie ona dostępna w formie papierowej, elektronicznej lub w obu tych formach.

4. Na zasadzie odstępstwa od ust. 1 informacje wymagane zgodnie z niniejszym artykułem mogą, alternatywnie, być umieszczone na opakowaniu weterynaryjnego produktu leczniczego.

*Artykuł 15***Ogólne wymagania dotyczące informacji o produkcie**

Informacje wymienione w art. 10–14 muszą być zgodne z charakterystyką produktu leczniczego, jak określono w art. 35.

*Artykuł 16***Ulotka dołączona do opakowania zarejestrowanych homeopatycznych weterynaryjnych produktów leczniczych**

Na zasadzie odstępstwa od art. 14 ust. 1 ulotka dołączona do opakowania homeopatycznych weterynaryjnych produktów leczniczych zarejestrowanych zgodnie z art. 86 zawiera co najmniej następujące informacje:

- a) naukową nazwę preparatu wyjściowego lub preparatów wyjściowych, po której następuje stopień rozcieńczenia, przy użyciu symboli *Farmakopei Europejskiej* lub, w przypadku braku takich symboli, symboli farmakopei oficjalnie stosowanych w państwach członkowskich;
- b) imię i nazwisko lub firmę oraz stały adres lub siedzibę statutową posiadacza wpisu do rejestru oraz, w stosownych przypadkach, producenta;
- c) sposób podania oraz, w stosownych przypadkach, drogę podania;
- d) postać farmaceutyczną;
- e) specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu, jeśli istnieją;
- f) gatunki docelowe oraz, w stosownych przypadkach, dawki w przypadku każdego gatunku;
- g) specjalne ostrzeżenie, w przypadku gdy jest ono wymagane w odniesieniu do homeopatycznego weterynaryjnego produktu leczniczego;
- h) numer rejestracji;
- i) okres karencji, jeżeli dotyczy;
- j) określenie „homeopatyczny weterynaryjny produkt leczniczy”.



Artykuł 17

Uprawnienia wykonawcze w odniesieniu do niniejszej sekcji

1. W stosownych przypadkach Komisja określa, w drodze aktów wykonawczych, jednolite przepisy dotyczące kodu identyfikacyjnego, o którym mowa w art. 10 ust. 3 i art. 11 ust. 2. Te akty wykonawcze przyjmuje się zgodnie z procedurą sprawdzającą, o której mowa w art. 145 ust. 2.
2. Komisja przyjmuje, w drodze aktów wykonawczych, wykaz skrótów i piktogramów wspólnych dla całej Unii, które będą stosowane do celów art. 10 ust. 2 i art. 11 ust. 3. Te akty wykonawcze przyjmuje się zgodnie z procedurą sprawdzającą, o której mowa w art. 145 ust. 2.
3. Komisja ustanawia, w drodze aktów wykonawczych, jednolite przepisy dotyczące rozmiaru małych bezpośrednich opakowań jednostkowych, o których mowa w ust. 12. Te akty wykonawcze przyjmuje się zgodnie z procedurą sprawdzającą, o której mowa w art. 145 ust. 2.

Sekcja 5

Szczególne wymagania dotyczące odtwórczych, hybrydowych i złożonych weterynaryjnych produktów leczniczych oraz wniosków opartych na świadomej zgodzie i danych bibliograficznych

Artykuł 18

Odtwórcze weterynaryjne produkty lecznicze

1. Na zasadzie odstępstwa od art. 8 ust. 1 lit. b) nie jest wymagane, by wniosek o dopuszczenie do obrotu odtwórczego weterynaryjnego produktu leczniczego zawierał dokumentację dotyczącą bezpieczeństwa i skuteczności w przypadku spełnienia wszystkich poniższych warunków:
 - a) badania dotyczące biodostępności wykazały biorównoważność odtwórczego weterynaryjnego produktu leczniczego z referencyjnym weterynaryjnym produktem leczniczym lub podano uzasadnienie, dlaczego takie badania nie zostały przeprowadzone;
 - b) wniosek spełnia wymagania określone w załączniku II;
 - c) wnioskodawca wykazuje, że wniosek dotyczy odtwórczego weterynaryjnego produktu leczniczego będącego odpowiednikiem referencyjnego weterynaryjnego produktu leczniczego, w przypadku którego upłynął już określony w art. 39 i 40 okres ochrony dokumentacji technicznej lub okres ten upłynie za mniej niż dwa lata.
2. Jeżeli substancja czynna odtwórczego weterynaryjnego produktu leczniczego składa się z soli, estrów, eterów, izomerów i mieszanin izomerów, kompleksów lub pochodnych różniących się od substancji czynnej zastosowanej w referencyjnym weterynaryjnym produkcie leczniczym, uznaje się ją za taką samą substancję czynną jak substancja zastosowana w referencyjnym weterynaryjnym produkcie leczniczym, chyba że różni się ona znacząco pod względem właściwości w odniesieniu do bezpieczeństwa lub skuteczności. Jeżeli dana substancja

▼B

czynna różni się znacząco pod względem tych właściwości, wnioskodawca dostarcza dodatkowe informacje w celu udowodnienia bezpieczeństwa lub skuteczności różnych soli, estrów lub pochodnych dopuszczonej do obrotu substancji czynnej referencyjnego weterynaryjnego produktu leczniczego.

3. W przypadku przedstawienia kilku doustnych postaci farmaceutycznych natychmiastowego uwalniania odtwórczego weterynaryjnego produktu leczniczego, uznaje się, że mają one tę samą postać farmaceutyczną.

4. Jeżeli referencyjny weterynaryjny produkt leczniczy nie jest dopuszczony do obrotu w państwie członkowskim, w którym składa się wniosek dotyczący odtwórczego weterynaryjnego produktu leczniczego, lub wniosek został złożony zgodnie z art. 42 ust. 4, a referencyjny weterynaryjny produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w którymś państwie członkowskim, wnioskodawca wskazuje w swoim wniosku państwo członkowskie, w którym referencyjny weterynaryjny produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu.

5. Właściwy organ lub, w stosownych przypadkach, Agencja mogą zażądać informacji dotyczących referencyjnego weterynaryjnego produktu leczniczego od właściwego organu państwa członkowskiego, w którym produkt ten jest dopuszczony do obrotu. Informacje takie przekazuje się stronie wnoszącej o nie w ciągu 30 dni od daty otrzymania wniosku.

6. Charakterystyka produktu leczniczego odtwórczego weterynaryjnego produktu leczniczego musi być zasadniczo podobna do charakterystyki referencyjnego weterynaryjnego produktu leczniczego. Wymóg ten nie ma jednak zastosowania do tych części charakterystyki referencyjnego weterynaryjnego produktu leczniczego, które odnoszą się do wskazań lub do postaci farmaceutycznej nadal objętych prawem patentowym w chwili dopuszczania do obrotu odtwórczego weterynaryjnego produktu leczniczego.

7. Właściwy organ lub, w stosownych przypadkach, Agencja mogą wymagać od wnioskodawcy, aby przedstawił on dane dotyczące bezpieczeństwa w odniesieniu do potencjalnego ryzyka stwarzanego przez odtwórczy weterynaryjny produkt leczniczy dla środowiska, jeżeli pozwolenie na dopuszczenie do obrotu referencyjnego weterynaryjnego produktu leczniczego zostało wydane przed dniem 1 października 2005 r.

*Artykuł 19***Hybrydowe weterynaryjne produkty lecznicze**

1. Na zasadzie odstępstwa od art. 18 ust. 1 wymagane są wyniki odpowiednich badań przedklinicznych lub badań klinicznych, jeżeli weterynaryjny produkt leczniczy nie posiada wszystkich cech odtwórczego weterynaryjnego produktu leczniczego z co najmniej jednego z przedstawionych poniżej powodów:

▼B

- a) zaszły zmiany w substancji(-ach) czynnej(-ych), we wskazaniach dotyczących stosowania, mocy, postaci farmaceutycznej lub drodze podania odtwórczego weterynaryjnego produktu leczniczego w porównaniu z referencyjnym weterynaryjnym produktem leczniczym;
- b) nie można zastosować badań biodostępności w celu wykazania biorównoważności z referencyjnym weterynaryjnym produktem leczniczym; lub
- c) występują różnice dotyczące surowców lub różnice w procesach wytwarzania biologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego i referencyjnego biologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego.

2. Badania przedkliniczne lub badania kliniczne hybrydowych weterynaryjnych produktów leczniczych można prowadzić na seriach referencyjnych weterynaryjnych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w Unii lub w państwie trzecim.

Wnioskodawca wykazuje, że referencyjny weterynaryjny produkt leczniczy dopuszczony do obrotu w państwie trzecim został dopuszczony do obrotu zgodnie z równoważnymi wymogami ustanowionymi w Unii dla referencyjnego weterynaryjnego produktu leczniczego oraz że wysokie podobieństwo tych dwóch produktów pozwala na ich wymienne stosowanie w badaniach klinicznych.

*Artykuł 20***Złożone weterynaryjne produkty lecznicze**

Na zasadzie odstępstwa od art. 8 ust. 1 lit. b), w przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających substancje czynne stosowane w składzie weterynaryjnych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu nie wymaga się dostarczenia danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności odnoszących się do każdej substancji czynnej z osobna.

*Artykuł 21***Wniosek oparty na świadomej zgodzie**

Na zasadzie odstępstwa od art. 8 ust. 1 lit. b) od wnioskodawcy ubiegającego się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu weterynaryjnego produktu leczniczego nie wymaga się przedstawienia dokumentacji technicznej dotyczącej jakości, bezpieczeństwa i skuteczności, jeżeli przedstawi on, w formie upoważnienia do korzystania z danych, pozwolenie na korzystanie z takiej dokumentacji przedłożonej w odniesieniu do już dopuszczonego do obrotu weterynaryjnego produktu leczniczego.

*Artykuł 22***Wniosek oparty na danych bibliograficznych**

1. Na zasadzie odstępstwa od art. 8 ust. 1 lit. b) od wnioskodawcy nie wymaga się przedstawienia dokumentacji dotyczącej bezpieczeństwa i skuteczności, jeżeli wykaże on, że substancje czynne danego weterynaryjnego produktu leczniczego mają ugruntowane zastosowanie weterynaryjne w Unii od co najmniej 10 lat, że ich skuteczność jest udokumentowana i że zapewniają one akceptowalny poziom bezpieczeństwa.

2. Wniosek musi spełniać wymogi określone w załączniku II.



Sekcja 6

Dopuszczenie do obrotu na ograniczonym rynku oraz w wyjątkowych okolicznościach

Artykuł 23

Wnioski dotyczące ograniczonych rynków

1. Na zasadzie odstępstwa od art. 8 ust. 1 lit. b) od wnioskodawcy nie wymaga się przedstawienia pełnej dokumentacji dotyczącej bezpieczeństwa lub skuteczności wymaganej zgodnie z załącznikiem II, jeżeli spełnione są wszystkie poniższe warunki:

a) korzyści z dostępności na rynku danego weterynaryjnego produktu leczniczego dla zdrowia zwierząt lub zdrowia publicznego przewyższają ryzyko związane z faktem, że nie przedstawiono określonej dokumentacji;

b) wnioskodawca przedstawia dowód na to, że dany weterynaryjny produkt leczniczy jest przeznaczony na ograniczony rynek.

2. W przypadku wydania pozwolenia na dopuszczenie weterynaryjnego produktu leczniczego do obrotu zgodnie z niniejszym artykułem w charakterystyce weterynaryjnego produktu leczniczego należy jasno określić, że przeprowadzono jedynie ograniczoną ocenę bezpieczeństwa lub skuteczności ze względu na brak pełnych danych dotyczących bezpieczeństwa lub skuteczności.

Artykuł 24

Ważność pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na ograniczonym rynku i procedura jego ponownego rozpatrzenia

1. Na zasadzie odstępstwa od art. 5 ust. 2 pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na ograniczonym rynku jest ważne przez okres pięciu lat.

2. Przed upływem pięcioletniego okresu ważności, o którym mowa w ust. 1 niniejszego artykułu, pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na ograniczonym rynku wydane zgodnie z art. 23 są ponownie rozpatrywane na wniosek posiadacza tego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Wniosek ten musi zawierać aktualizację oceny stosunku korzyści do ryzyka.

3. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na ograniczonym rynku składa wniosek o ponowne rozpatrzenie do właściwego organu, który wydał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, lub, w stosownych przypadkach, do Agencji co najmniej na sześć miesięcy przed upływem pięcioletniego okresu ważności, o którym mowa w ust. 1 niniejszego artykułu. Wniosek o ponowne rozpatrzenie ogranicza się do wykazania, że warunki, o których mowa w art. 23 ust. 1, nadal są spełnione.

4. W przypadku złożenia wniosku o ponowne rozpatrzenie pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na ograniczonym rynku zachowuje ważność do momentu wydania decyzji przez właściwy organ lub, w stosownych przypadkach, przez Komisję.

5. Właściwy organ lub, w stosownych przypadkach, Agencja oceniają wnioski o ponowne rozpatrzenie i o przedłużenie ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Na podstawie tej oceny, jeżeli stosunek korzyści do ryzyka pozostaje pozytywny, właściwy organ lub, w stosownych przypadkach, Agencja, przedłużają ważność pozwolenia na dopuszczenie do obrotu o dodatkowe pięć lat.

▼B

6. Właściwy organ lub, w stosownych przypadkach, Komisja mogą w każdej chwili wydać ważne przez czas nieokreślony pozwolenie na dopuszczenie do obrotu weterynaryjnego produktu leczniczego dopuszczonego na ograniczonym rynku, pod warunkiem że posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na ograniczonym rynku przedstawi brakujące dane dotyczące bezpieczeństwa lub jakości, o których mowa w art. 23 ust. 1.

*Artykuł 25***Wnioski w wyjątkowych okolicznościach**

W drodze odstępstwa od art. 8 ust. 1 lit. b) w wyjątkowych okolicznościach związanych ze zdrowiem zwierząt lub zdrowiem publicznym wnioskodawca może złożyć wniosek, który nie spełnia wszystkich wymogów tego przepisu, jeżeli korzyści z bezpośredniej dostępności na rynku danego weterynaryjnego produktu leczniczego dla zdrowia zwierząt lub zdrowia publicznego przewyższają ryzyko związane z faktem, że nie przedstawiono określonej dokumentacji dotyczącej jakości, bezpieczeństwa lub skuteczności. W takim przypadku od wnioskodawcy wymaga się wykazania, że z obiektywnych i możliwych do sprawdzenia powodów niektóre elementy dokumentacji dotyczącej jakości, bezpieczeństwa lub skuteczności, wymaganej zgodnie z załącznikiem II, nie mogą zostać przedstawione.

*Artykuł 26***Warunki wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w wyjątkowych okolicznościach**

1. W wyjątkowych okolicznościach, o których mowa w art. 25, pozwolenie na dopuszczenie do obrotu może zostać wydane z zastrzeżeniem spełnienia przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jednego lub kilku z następujących wymogów:

- a) wymogu wprowadzenia warunków lub ograniczeń, w szczególności dotyczących bezpieczeństwa weterynaryjnego produktu leczniczego;
- b) wymogu powiadamiania właściwych organów lub, w stosownych przypadkach, Agencji o wszelkich zdarzeniach niepożądanych związanych ze stosowaniem danego weterynaryjnego produktu leczniczego.
- c) wymogu przeprowadzenia badań bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia.

2. W przypadku wydania pozwolenia na dopuszczenie weterynaryjnego produktu leczniczego do obrotu zgodnie z niniejszym artykułem w charakterystyce weterynaryjnego produktu leczniczego należy jasno określić, że przeprowadzono jedynie ograniczoną ocenę jakości, bezpieczeństwa lub skuteczności ze względu na brak pełnych danych dotyczących jakości, bezpieczeństwa lub skuteczności.

*Artykuł 27***Ważność pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w wyjątkowych okolicznościach i procedura jej ponownego rozpatrzenia**

1. Na zasadzie odstępstwa od art. 5 ust. 2 pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w wyjątkowych okolicznościach jest ważne przez okres jednego roku.

2. Przed upływem jednorocznego okresu ważności, o którym mowa w ust. 1 niniejszego artykułu, pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydane zgodnie z art. 25 i 26 są ponownie rozpatrywane na wniosek posiadacza tego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Wniosek ten musi zawierać aktualizację oceny stosunku korzyści do ryzyka.

▼B

3. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w wyjątkowych okolicznościach składa wniosek o ponowne rozpatrzenie do właściwego organu, który wydał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub, w stosownych przypadkach, do Agencji co najmniej trzy miesiące przed upływem jednorocznego okresu ważności, o którym mowa w ust. 1. Wniosek o ponowne rozpatrzenie musi wykazać, że nadal występują wyjątkowe okoliczności związane ze zdrowiem zwierząt lub zdrowiem publicznym.

4. W przypadku złożenia wniosku o ponowne rozpatrzenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zachowuje ważność do momentu wydania decyzji przez właściwy organ lub, w stosownych przypadkach, przez Komisję.

5. Właściwy organ lub, w stosownych przypadkach, Agencja oceniają wniosek.

Na podstawie tej oceny, jeżeli stosunek korzyści do ryzyka pozostaje pozytywny, właściwy organ lub, w stosownych przypadkach, Komisja, przedłuża ważność pozwolenia na dopuszczenie do obrotu o jeden rok,.

6. Właściwy organ lub, w stosownych przypadkach, Komisja mogą w każdej chwili wydać ważne przez czas nieokreślony pozwolenie na dopuszczenie do obrotu weterynaryjnego produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu zgodnie z art. 25 i 26, pod warunkiem że posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedstawi brakujące dane dotyczące jakości, bezpieczeństwa lub skuteczności, o których mowa w art. 25.

Sekcja 7

Rozpatrywanie wniosków i podstawa dla wydawania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Artykuł 28

Rozpatrywanie wniosków

1. Właściwy organ lub, w stosownych przypadkach, Agencja, do których złożono wniosek zgodnie z art. 6:

- a) sprawdzają, czy przedłożone dane spełniają wymogi określone w art. 8;
- b) oceniają weterynaryjny produkt leczniczy w odniesieniu do przedłożonej dokumentacji dotyczącej jakości, bezpieczeństwa i skuteczności;
- c) sporządzają wniosek dotyczący stosunku korzyści do ryzyka w odniesieniu do weterynaryjnego produktu leczniczego.

2. Podczas procesu rozpatrywania wniosków o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających organizmy zmodyfikowane genetycznie, o których mowa w art. 8 ust. 5 niniejszego rozporządzenia, lub z nich złożonych Agencja przeprowadza niezbędne konsultacje z jednostkami ustanowionymi przez Unię lub państwa członkowskie zgodnie z dyrektywą 2001/18/WE.

▼B*Artykuł 29***Zapytania kierowane do laboratoriów w toku rozpatrywania wniosków**

1. Właściwy organ lub, w stosownych przypadkach, Agencja rozpatrując wniosek mogą wymagać od wnioskodawcy dostarczenia do laboratorium referencyjnego Unii Europejskiej, państwowego laboratorium kontroli produktów leczniczych lub laboratorium wyznaczonego do tego celu przez państwo członkowskie, próbek, które są konieczne, aby:

- a) zbadać dany weterynaryjny produkt leczniczy, jego materiały wyjściowe oraz, w razie potrzeby, produkty pośrednie lub inne składniki celem zapewnienia, aby przyjęte przez producenta i opisane w dokumentacji wniosku metody kontroli były zadowalające;
- b) sprawdzić, czy w przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych dla zwierząt, od których lub z których pozyskuje się żywność, metoda wykrywania analitycznego proponowana przez wnioskodawcę do celów badania wyczerpania pozostałości jest zadowalająca i odpowiednia do zastosowania na potrzeby wykazania obecności poziomów pozostałości, w szczególności tych przekraczających maksymalny limit pozostałości dopuszczony w odniesieniu do substancji farmakologicznie czynnej ustanowiony przez Komisję zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 470/2009 oraz na potrzeby urzędowych kontroli zwierząt i produktów pochodzenia zwierzęcego zgodnie z rozporządzeniem (UE) 2017/625.

2. Terminy określone w art. 44, 47, 49, 52 i 53 zawieszają się do momentu dostarczenia próbek wymaganych zgodnie z ust. 1 niniejszego artykułu.

*Artykuł 30***Informacje o producentach w państwach trzecich**

Właściwy organ lub, w stosownych przypadkach, Agencja, do których złożono wniosek zgodnie z art. 6, upewnia się, w drodze procedury określonej w art. 88, 89 i 90, czy pochodzący z państw trzecich producenci weterynaryjnych produktów leczniczych są zdolni do wytwarzania określonych weterynaryjnych produktów leczniczych lub do przeprowadzania badań kontrolnych według metod opisanych w dokumentacji złożonej na poparcie wniosku zgodnie z art. 8 ust. 1. Właściwy organ lub, w stosownych przypadkach, Agencja mogą zwrócić się do odpowiedniego właściwego organu o przedstawienie informacji potwierdzających, że producenci weterynaryjnych produktów leczniczych są w stanie prowadzić działalność, o której mowa w niniejszym artykule.

*Artykuł 31***Dodatkowe informacje od wnioskodawcy**

Właściwy organ lub, w stosownych przypadkach, Agencja, do których złożono wniosek zgodnie z art. 6, informują wnioskodawcę, w przypadku gdy dokumentacja złożona na poparcie wniosku jest niewystarczająca. Właściwy organ lub, w stosownych przypadkach, Agencja występują do wnioskodawcy o dostarczenie dodatkowych informacji w wyznaczonym terminie. W takim przypadku terminy określone w art. 44, 47, 49, 52 i 53 są zawieszone do momentu dostarczenia dodatkowych informacji.



Artykuł 32

Cofnięcie wniosku

1. Wnioskodawca może cofnąć wniosek o dopuszczenie do obrotu złożony do właściwego organu lub, w stosownych przypadkach, do Agencji w dowolnym czasie przed podjęciem decyzji, o której mowa w art. 44, 47, 49, 52 lub 53.
2. W przypadku cofnięcia przez wnioskodawcę wniosku o dopuszczenie do obrotu złożonego do właściwego organu lub, w stosownych przypadkach, do Agencji przed przeprowadzaniem oceny, o której mowa w art. 28, wnioskodawca przekazuje powody swojego postępowania właściwemu organowi lub, w stosownych przypadkach, Agencji, do których złożył wniosek zgodnie z art. 6.
3. Właściwy organ lub, w stosownych przypadkach, Agencja podają do wiadomości publicznej informację, że wniosek został cofnięty, wraz ze sprawozdaniem lub, w stosownych przypadkach, opinią, jeżeli zostały już sporządzone, po usunięciu z nich wszelkich informacji objętych tajemnicą handlową.

Artykuł 33

Wynik oceny

1. Właściwy organ lub, w stosownych przypadkach, Agencja, rozpatrując wniosek zgodnie z art. 28, przygotowują, odpowiednio, sprawozdanie oceniające lub opinię. W przypadku pozytywnej oceny sprawozdanie oceniające lub opinia zawierają następujące informacje:
 - a) charakterystykę produktu leczniczego zawierającą informacje określone w art. 35;
 - b) szczegółowe informacje dotyczące warunków lub ograniczeń, jakie mają zostać nałożone w odniesieniu do dostarczania lub bezpiecznego i skutecznego stosowania danego weterynaryjnego produktu leczniczego, w tym klasyfikację weterynaryjnego produktu leczniczego zgodnie z art. 34;
 - c) tekst oznakowania opakowania i ulotki dołączonej do opakowania, o którym mowa w art. 10–14.
2. W przypadku negatywnej oceny sprawozdanie oceniające lub opinia, o których mowa w ust. 1, zawierają uzasadnienie takiego stanowiska.

Artykuł 34

Klasyfikacja weterynaryjnych produktów leczniczych

1. Właściwy organ lub, w stosownych przypadkach, Komisja, wydając pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zgodnie z art. 5 ust. 1, klasyfikują następujące weterynaryjne produkty lecznicze jako produkty wydawane na receptę weterynaryjną:
 - a) weterynaryjne produkty lecznicze zawierające środki odurzające lub substancje psychotropowe, lub substancje często stosowane w nielegalnym wytwarzaniu tych środków lub substancji, w tym produkty lecznicze objęte Konwencją Narodów Zjednoczonych o środkach odurzających z 1961 r. zmienioną Protokołem z 1972 r., Konwencją Narodów Zjednoczonych o substancjach psychotropowych z 1971 r., Konwencją Narodów Zjednoczonych o zwalczaniu nielegalnego obrotu środkami odurzającymi i substancjami psychotropowymi z 1988 r. lub prawodawstwem Unii w sprawie prekursorów narkotykowych;

▼B

- b) weterynaryjne produkty lecznicze przeznaczone dla zwierząt, od których lub z których pozyskuje się żywność;
- c) przeciwdrobnoustrojowe weterynaryjne produkty lecznicze;
- d) weterynaryjne produkty lecznicze przeznaczone do leczenia procesów patologicznych, które wymagają dokładnej wstępnej diagnozy lub stosowanie których może spowodować skutki utrudniające stosowanie lub powodujące zakłócenia kolejnych środków diagnostycznych lub terapeutycznych;
- e) weterynaryjne produkty lecznicze stosowane do przeprowadzania eutanazji zwierząt;
- f) weterynaryjne produkty lecznicze zawierające substancję czynną, która jest dopuszczona do obrotu w Unii krócej niż 5 lat;
- g) immunologiczne weterynaryjne produkty lecznicze;
- h) z zastrzeżeniem dyrektywy Rady 96/22/WE ⁽⁵⁾, weterynaryjne produkty lecznicze zawierające substancje czynne o działaniu hormonalnym, tyreostatycznym lub b-agonistycznym.

2. Właściwy organ lub, w stosownych przypadkach, Komisja mogą, niezależnie od ust. 1 niniejszego artykułu, sklasyfikować weterynaryjny produkt leczniczy jako produkt wydawany na receptę weterynaryjną, jeżeli jest on sklasyfikowany jako środek odurzający zgodnie z prawem krajowym lub jeżeli charakterystyka produktu leczniczego, o której mowa w art. 35, przewiduje szczególne środki ostrożności.

3. Na zasadzie odstępstwa od ust. 1 właściwy organ lub, w stosownych przypadkach, Komisja mogą, z wyjątkiem weterynaryjnych produktów leczniczych, o których mowa w ust. 1 lit. a), c), e) i h), sklasyfikować weterynaryjny produkt leczniczy jako produkt wydawany bez recepty weterynaryjnej, w przypadku gdy spełnione są wszystkie poniższe warunki:

- a) podawanie weterynaryjnego produktu leczniczego ograniczone jest do postaci farmaceutycznych, w przypadku których stosowanie tych produktów nie wymaga żadnej szczególnej wiedzy ani umiejętności;
- b) nawet w przypadku niewłaściwego podania weterynaryjny produkt leczniczy nie stwarza żadnego bezpośredniego lub pośredniego ryzyka dla leczonego zwierzęcia lub leczonych zwierząt, dla innych zwierząt, dla podającej go osoby lub dla środowiska;
- c) charakterystyka weterynaryjnego produktu leczniczego nie zawiera żadnych ostrzeżeń o potencjalnych poważnych zdarzeniach niepożądanych wynikających z właściwego stosowania produktu;
- d) ani dany weterynaryjny produkt leczniczy, ani żaden inny produkt zawierający tę samą substancję czynną nie były wcześniej przedmiotem częstych zgłoszeń zdarzeń niepożądanych;
- e) w charakterystyce produktu leczniczego nie podano przeciwwskazań związanych ze stosowaniem danego produktu leczniczego z innymi weterynaryjnymi produktami leczniczymi powszechnie stosowanymi bez recepty;

⁽⁵⁾ Dyrektywa Rady 96/22/WE z dnia 29 kwietnia 1996 r. dotycząca zakazu stosowania w gospodarstwach hodowlanych niektórych związków o działaniu hormonalnym, tyreostatycznym i b-agonistycznym i uchylająca dyrektywy 81/602/EWG, 88/146/EWG oraz 88/299/EWG (Dz.U. L 125 z 23.5.1996, s. 3).

▼B

- f) nie występuje żadne ryzyko dla zdrowia publicznego pod względem pozostałości w żywności pozyskanej od lub ze zwierząt poddawanych leczeniu, nawet w przypadku niewłaściwego stosowania danego weterynaryjnego produktu leczniczego;
- g) nie występuje żadne ryzyko dla zdrowia publicznego lub zdrowia zwierząt pod względem rozwoju oporności na środki, nawet w przypadku niewłaściwego stosowania danego weterynaryjnego produktu leczniczego zawierającego te środki.

*Artykuł 35***Charakterystyka produktu leczniczego**

1. Charakterystyka produktu leczniczego, o której mowa w art. 33 ust. 1 lit. a), zawiera, w porządku przedstawionym poniżej, następujące informacje:

- a) nazwę weterynaryjnego produktu leczniczego, jego moc i postać farmaceutyczną oraz, w stosownych przypadkach, wykaz nazw weterynaryjnego produktu leczniczego, pod jakimi jest on dopuszczony do obrotu w różnych państwach członkowskich;
- b) jakościowy i ilościowy skład substancji czynnej lub substancji czynnych oraz skład jakościowy substancji pomocniczych i innych składników, z podaniem ich nazwy zwyczajowej lub ich opisu chemicznego, oraz ich skład ilościowy, jeżeli informacja ta jest potrzebna do właściwego podawania weterynaryjnego produktu leczniczego;
- c) informacje kliniczne:
 - (i) gatunki docelowe;
 - (ii) wskazania dotyczące stosowania w odniesieniu do każdego gatunku docelowego;
 - (iii) przeciwwskazania;
 - (iv) szczególne ostrzeżenia;
 - (v) szczególne środki ostrożności dotyczące stosowania, w tym zwłaszcza szczególne środki ostrożności w celu bezpiecznego stosowania u gatunków docelowych, szczególne środki ostrożności stosowane przez osobę podającą weterynaryjny produkt leczniczy zwierzętom oraz szczególne środki ostrożności dotyczące ochrony środowiska;
 - (vi) częstotliwość i waga zdarzeń niepożądanych;
 - (vii) stosowanie w okresie ciąży, laktacji lub znoszenia jaj;
 - (viii) interakcja z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji;
 - (ix) droga podania i dawka;
 - (x) objawy przedawkowania oraz, w stosownych przypadkach, postępowanie w nagłych przypadkach i odtrutki w przypadku przedawkowania;
 - (xi) szczególne ograniczenia dotyczące stosowania;

▼B

(xii) szczególne warunki dotyczące stosowania, w tym ograniczenia dotyczące stosowania przeciwdrobnoustrojowych i przeciwpasożytniczych weterynaryjnych produktów leczniczych w celu zmniejszenia ryzyka rozwoju oporności;

(xiii) w stosownych przypadkach okresy karencji, nawet jeśli okresy te są zerowe;

d) informacje farmakologiczne:

(i) Anatomiczno-Terapeutyczna Weterynaryjna Klasyfikacja
Chemiczna (kod ATCvet);

(ii) farmakodynamika;

(iii) farmakokinetyka.

W przypadku immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego zamiast ppkt (i), (ii) i (iii), informacje immunologiczne;

e) szczegółowe dane farmaceutyczne:

(i) główne niezgodności farmaceutyczne;

(ii) okres trwałości, w stosownych przypadkach po odtworzeniu produktu leczniczego lub po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego;

(iii) specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu;

(iv) rodzaj i skład bezpośredniego opakowania;

(v) wymóg dotyczący korzystania z systemów zwrotu weterynaryjnych produktów leczniczych w celu usuwania niewykorzystanych weterynaryjnych produktów leczniczych lub usuwania materiałów odpadowych pochodzących z zastosowania takich produktów oraz, w razie potrzeby, korzystania z dodatkowych środków ostrożności w odniesieniu do usuwania niebezpiecznych odpadów, jakimi są niewykorzystane weterynaryjne produkty lecznicze lub materiały odpadowe pochodzące z zastosowania takich produktów;

f) nazwę posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;

g) numer lub numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;

h) datę wydania pierwszego pozwolenia;

i) datę ostatniej zmiany charakterystyki produktu leczniczego;

j) w stosownych przypadkach, w przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych, o których mowa w art. 23 lub art. 25, oświadczenie, zgodnie z którym:

(i) „pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydano w odniesieniu do ograniczonego rynku i w związku z tym ocena opiera się na indywidualnych wymogach w zakresie dokumentacji”; lub

(ii) „pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydano w wyjątkowych okolicznościach i w związku z tym ocena opiera się na indywidualnych wymogach w zakresie dokumentacji”;

k) informacje dotyczące systemów gromadzenia, o których mowa w art. 117, mających zastosowanie do określonego weterynaryjnego produktu leczniczego;

l) klasyfikację weterynaryjnych produktów leczniczych zgodnie z art. 34 dla każdego państwa członkowskiego, w którym produkt ten jest dopuszczony do obrotu.

▼B

2. W przypadku odtwórczych weterynaryjnych produktów leczniczych można pominąć te części charakterystyki referencyjnego weterynaryjnego produktu leczniczego, które odnoszą się do wskazań lub do postaci farmaceutycznych chronionych prawem patentowym w państwie członkowskim w czasie wprowadzania do obrotu odtwórczego weterynaryjnego produktu leczniczego.

*Artykuł 36***Decyzje w sprawie wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu**

1. Decyzje w sprawie wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, o którym mowa w art. 5 ust. 1, podejmuje się na podstawie dokumentów przygotowanych zgodnie z art. 33 ust. 1 i określa się w nich jakiegokolwiek warunki związane z wprowadzaniem do obrotu danego weterynaryjnego produktu leczniczego oraz charakterystykę produktu leczniczego („warunki pozwolenia na dopuszczenie do obrotu”).

2. Jeżeli wniosek dotyczy przeciwdrobnoustrojowego weterynaryjnego produktu leczniczego, właściwy organ lub, w stosownych przypadkach, Komisja mogą wymagać od posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przeprowadzenia badań bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia w celu zapewnienia, aby stosunek korzyści do ryzyka w przypadku ewentualnego rozwoju oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe pozostawał pozytywny.

*Artykuł 37***Decyzje w sprawie odmowy wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu**

1. Decyzje o odmowie wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, o którym mowa w art. 5 ust. 1, podejmuje się na podstawie dokumentów przygotowanych zgodnie z art. 33 ust. 1; decyzje te są należycie uzasadnione i podają powody odmowy.

2. Odmawia się wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jeżeli zachodzi jedna z następujących okoliczności:

- a) wniosek jest niezgodny z niniejszym rozdziałem;
- b) stosunek korzyści do ryzyka weterynaryjnego produktu leczniczego jest negatywny;
- c) wnioskodawca nie przedstawił wystarczających informacji dotyczących jakości, bezpieczeństwa lub skuteczności danego weterynaryjnego produktu leczniczego;
- d) weterynaryjny produkt leczniczy jest przeciwdrobnoustrojowym weterynaryjnym produktem leczniczym przeznaczonym do stosowania jako stymulator wydolności w celu przyspieszenia wzrostu leczonych zwierząt lub zwiększenia wydajności leczonych zwierząt;
- e) proponowany okres karencji nie jest wystarczająco długi, aby zapewnić bezpieczeństwo żywności lub jest niewystarczająco uzasadniony;
- f) ryzyko dla zdrowia publicznego w przypadku rozwoju oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe lub przeciwpasożytnicze przewyższa korzyści z weterynaryjnego produktu leczniczego dla zdrowia zwierząt;

▼B

- g) wnioskodawca nie przedstawił wystarczających dowodów na skuteczność w odniesieniu do docelowych gatunków zwierząt;
 - h) skład jakościowy lub ilościowy weterynaryjnego produktu leczniczego jest niezgodny ze składem podanym we wniosku;
 - i) w sposób niewystarczający uwzględniono zagrożenia dla zdrowia publicznego lub zdrowia zwierząt lub dla środowiska; lub
 - j) substancja czynna w weterynaryjnym produkcie leczniczym spełnia kryteria uznania jej za substancję utrzymującą się, wykazującą zdolności do bioakumulacji i toksyczną lub za substancję silnie utrzymującą się i wykazującą bardzo dużą zdolność do bioakumulacji, a weterynaryjny produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania u zwierząt, od których lub z których pozyskuje się żywność, chyba że zostało wykazane, iż substancja czynna ma zasadnicze znaczenie dla zapobiegania poważnym zagrożeniom dla zdrowia zwierząt lub kontrolowania takich zagrożeń.
3. Odmawia się wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przeciwdrobnoustrojowego weterynaryjnego produktu leczniczego, jeżeli dany środek przeciwdrobnoustrojowy zarezerwowany jest do leczenia niektórych zakażeń u ludzi, zgodnie z art. 5.
4. Komisja przyjmuje akty delegowane zgodnie z art. 147 w celu uzupełnienia niniejszego rozporządzenia poprzez ustanowienie kryteriów określania środków przeciwdrobnoustrojowych, które mają być zarezerwowane do leczenia niektórych zakażeń u ludzi w celu zachowania skuteczności tych środków przeciwdrobnoustrojowych.
5. Komisja określa, w drodze aktów wykonawczych, środki przeciwdrobnoustrojowe lub grupy środków przeciwdrobnoustrojowych zarezerwowane do leczenia niektórych zakażeń u ludzi. Te akty wykonawcze przyjmuje się zgodnie z procedurą sprawdzającą, o której mowa w art. 145 ust. 2.
6. Przy przyjmowaniu aktów, o których mowa w ust. 4 i 5, Komisja bierze pod uwagę opinię naukową Agencji, EFSA i innych właściwych agencji Unii.

Sekcja 8**Ochrona dokumentacji technicznej***Artykuł 38***Ochrona dokumentacji technicznej**

1. Bez uszczerbku dla wymogów i obowiązków określonych w dyrektywie 2010/63/UE inni wnioskodawcy ubiegający się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dotyczącego danego weterynaryjnego produktu leczniczego nie mogą powoływać się na dokumentację techniczną dotyczącą jakości, bezpieczeństwa i skuteczności złożoną pierwotnie w celu uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub zmiany takiego pozwolenia, chyba że:
- a) okres ochrony dokumentacji technicznej określony w art. 39 i 40 niniejszego rozporządzenia upłynął lub upłynie za mniej niż dwa lata;
 - b) wnioskodawcy uzyskali w odniesieniu do tej dokumentacji pisemną zgodę w formie upoważnienia do korzystania z danych.
2. Ochrona dokumentacji technicznej zgodnie z ust. 1 („ochrona dokumentacji technicznej”) ma również zastosowanie w państwach członkowskich, w których weterynaryjny produkt leczniczy nie został dopuszczony do obrotu lub nie jest już dopuszczony do obrotu.

▼B

3. Do celów stosowania przepisów dotyczących ochrony dokumentacji technicznej pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub zmiana warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, które różnią się od pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydanego poprzednio temu samemu posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wyłącznie pod względem gatunków docelowych, mocy, postaci farmaceutycznych, dróg podania lub prezentacji danego produktu, uznaje się za takie samo pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, jak poprzednio wydane temu samemu posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

*Artykuł 39***Okresy ochrony dokumentacji technicznej**

1. Okres ochrony dokumentacji technicznej wynosi:

- a) 10 lat w przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych dla bydła, owiec przeznaczonych do produkcji mięsa, świń, kur domowych, psów i kotów;
- b) 14 lat w przypadku przeciwdrobnoustrojowych weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych dla bydła, owiec przeznaczonych do produkcji mięsa, świń, kur domowych, psów i kotów, zawierających przeciwdrobnoustrojową substancję czynną niebędącą substancją czynną zawartą w weterynaryjnym produkcie leczniczym, który był dopuszczony do obrotu w Unii w dniu składania wniosku;
- c) 18 lat w przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych dla pszczół;
- d) 14 lat w przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych dla gatunków zwierząt innych niż gatunki, o których mowa w lit. a) i c).

2. Ochrona dokumentacji technicznej ma zastosowanie od dnia wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu weterynaryjnego produktu leczniczego zgodnie z art. 5 ust. 1.

*Artykuł 40***Przedłużenie okresów ochrony dokumentacji technicznej i dodatkowe okresy ochrony dokumentacji technicznej**

1. W przypadku wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla więcej niż jednego gatunku zwierząt, o których mowa w art. 39 ust. 1 lit. a) lub b), lub zatwierdzenia zgodnie z art. 67 zmiany rozszerzającej pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na inne gatunki, o których mowa w art. 39 ust. 1 lit. a) lub b), okres ochrony określony w art. 39 przedłuża się o rok w odniesieniu do każdego dodatkowego gatunku docelowego, pod warunkiem że w przypadku zmiany wniosek złożono co najmniej trzy lata przed upływem okresu ochrony określonego w art. 39 ust. 1 lit. a) lub b).

2. W przypadku wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla więcej niż jednego gatunku zwierząt, o których mowa w art. 39 ust. 1 lit. d), lub zatwierdzenia zgodnie z art. 67 zmiany rozszerzającej pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na inne gatunki zwierząt niewymienione w art. 39 ust. 1 lit. a), okres ochrony określony w art. 39 przedłuża się o cztery lata, pod warunkiem że w przypadku zmiany wniosek złożono co najmniej trzy lata przed upływem okresu ochrony określonego w art. 39 ust. 1 lit. d).

3. Okres ochrony dokumentacji technicznej pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, o którym mowa w art. 39, przedłużony o jakikolwiek dodatkowy okres ochrony ze względu na zmiany lub nowe pozwolenia należące do tego samego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie może przekraczać 18 lat.

▼B

4. Jeżeli wnioskodawca ubiegający się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu weterynaryjnego produktu leczniczego lub o zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu składa wniosek zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 470/2009 o ustalenie maksymalnych limitów pozostałości wraz z badaniami bezpieczeństwa i pozostałości oraz badaniami przedklinicznymi i badaniami klinicznymi w trakcie procedury wnioskowej, inni wnioskodawcy nie mogą powoływać się na wyniki tych badań przez okres pięciu lat od daty wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, na użytek którego zostały one przeprowadzone. Zakaz wykorzystywania tych wyników nie ma zastosowania, jeżeli pozostali wnioskodawcy uzyskali upoważnienie do korzystania z danych uzyskanych w wyniku tych badań.

5. Jeżeli zmiana warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zatwierdzona zgodnie z art. 65 pociąga za sobą zmianę postaci farmaceutycznej, drogi podania lub dawki, która w ocenie Agencji lub właściwych organów, o których mowa w art. 66, wykazała:

- a) ograniczenie oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe lub przeciwpasożytnicze; lub
- b) korzystniejszy stosunek korzyści do ryzyka weterynaryjnego produktu leczniczego,

wyniki odnośnych badań przedklinicznych lub badań klinicznych podlegają czteroletniej ochronie.

Zakaz wykorzystywania tych wyników nie ma zastosowania, jeżeli pozostali wnioskodawcy uzyskali upoważnienie do korzystania z danych uzyskanych w wyniku tych badań.

*Artykuł 41***Prawa związane z patentem**

Przeprowadzania niezbędnych badań w celu ubiegania się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zgodnie z art. 18 nie uznaje się za sprzeczne z prawami związanymi z patentem lub z dodatkowymi świadectwami ochronnymi dla weterynaryjnych produktów leczniczych i produktów leczniczych stosowanych u ludzi.

*ROZDZIAŁ III***PROCEDURY DOTYCZĄCE POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU****Sekcja 1****Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ważne w całej Unii („pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w procedurze scentralizowanej”)***Artykuł 42***Zakres scentralizowanej procedury wydawania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu**

1. Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w procedurze scentralizowanej zachowują ważność w całej Unii.

▼B

2. Scentralizowana procedura wydawania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu ma zastosowanie do następujących weterynaryjnych produktów leczniczych:

- a) weterynaryjnych produktów leczniczych opracowanych przez zastosowanie jednego z następujących procesów biotechnologicznych:
 - (i) technologia rekombinowanego DNA;
 - (ii) kontrolowana ekspresja genów kodujących biologicznie aktywne białka w prokariotach i eukariotach obejmujących poddane transformacji komórki ssaków;
 - (iii) metoda hybrydomy i metoda przeciwciał monoklonalnych;
- b) weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych przede wszystkim do stosowania jako stymulatory wydolności w celu przyspieszenia wzrostu leczonych zwierząt lub zwiększenia wydajności leczonych zwierząt;
- c) weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających substancję czynną, która nie była dopuszczona do obrotu w Unii jako weterynaryjny produkt leczniczy w dniu składania wniosku;
- d) biologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych, które zawierają zmodyfikowane tkanki lub komórki alogeniczne lub składają się z nich;
- e) nowatorskich weterynaryjnych produktów leczniczych.

3. Ust. 2 lit. d) i e) nie mają zastosowania do weterynaryjnych produktów leczniczych składających się wyłącznie ze składników krwi.

4. W odniesieniu do weterynaryjnych produktów leczniczych innych niż te, o których mowa w ust. 2, pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w procedurze scentralizowanej może zostać wydane, jeżeli nie wydano żadnego innego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Unii danego weterynaryjnego produktu leczniczego.

Artykuł 43

Wniosek o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w procedurze scentralizowanej

1. Wniosek o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w procedurze scentralizowanej składa się do Agencji. Do wniosku należy dołączyć opłatę dla Agencji za rozpatrzenie wniosku.

2. Wniosek o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w procedurze scentralizowanej dotyczący weterynaryjnego produktu leczniczego zawiera jedną nazwę weterynaryjnego produktu leczniczego, jaka ma być stosowana w całej Unii.

Artykuł 44

Scentralizowana procedura wydawania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

1. Agencja ocenia wniosek, o którym mowa w art. 43. Agencja przygotowuje, jako wynik oceny, opinię zawierającą informacje, o których mowa w art. 33.

2. Agencja wydaje opinię, o której mowa w ust. 1, w ciągu 210 dni od otrzymania ważnego wniosku. W wyjątkowych sytuacjach, gdy wymagana jest szczególna wiedza fachowa, termin wydania opinii może zostać przedłużony maksymalnie o 90 dni.

▼B

3. Jeżeli złożony wniosek dotyczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu weterynaryjnych produktów leczniczych o dużym znaczeniu, w szczególności dla zdrowia zwierząt i innowacji terapeutycznej, wnioskodawca może wnioskować o przyspieszoną procedurę oceny. Wniosek taki musi być należycie umotywowany. Jeżeli Agencja zgodzi się na przyspieszoną procedurę oceny, termin 210 dni ulega skróceniu do 150 dni.
4. Agencja przekazuje opinię wnioskodawcy. W terminie 15 dni od otrzymania opinii wnioskodawca może wystąpić do Agencji na piśmie z wnioskiem o ponowne przeanalizowanie opinii. W takim przypadku stosuje się art. 45.
5. Jeżeli wnioskodawca nie wystąpił na piśmie o ponowne przeanalizowanie opinii zgodnie z ust. 4, Agencja przekazuje bez zbędnej zwłoki swoją opinię Komisji.
6. Komisja może zażądać od Agencji wyjaśnień dotyczących treści opinii, w którym to przypadku Agencja udziela odpowiedzi na to żądanie w ciągu 90 dni.
7. Wnioskodawca przedkłada Agencji niezbędne tłumaczenia charakterystyki produktu leczniczego, ulotki dołączonej do opakowania oraz oznakowania opakowania zgodnie z art. 7, w terminie określonym przez Agencję, lecz nie później niż w dniu, w którym projekt decyzji został przekazany właściwym organom zgodnie z ust. 8 niniejszego artykułu.
8. W ciągu 15 dni od otrzymania opinii Agencji Komisja przygotowuje projekt decyzji w sprawie wniosku. Jeżeli w projekcie decyzji przewiduje się wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, wówczas projekt decyzji zawiera opinię Agencji przygotowaną zgodnie z ust. 1. W przypadku gdy projekt decyzji nie jest zgodny z opinią Agencji, Komisja załącza szczegółowe wyjaśnienie przyczyn wystąpienia różnic. Komisja przekazuje projekt decyzji właściwym organom państw członkowskich i wnioskodawcy.
9. Komisja, w drodze aktów wykonawczych, podejmuje decyzję o wydaniu lub odmowie wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w procedurze scentralizowanej zgodnie z niniejszą sekcją i na podstawie opinii Agencji. Te akty wykonawcze przyjmuje się zgodnie z procedurą sprawdzającą, o której mowa w art. 145 ust. 2.
10. Agencja podaje swoją opinię do publicznej wiadomości po usunięciu wszelkich informacji objętych tajemnicą handlową.

*Artykuł 45***Ponowne przeanalizowanie opinii Agencji**

1. W przypadku wystąpienia o ponowne przeanalizowanie opinii Agencji zgodnie z art. 44 ust. 4 wnioskodawca przesyła do Agencji szczegółowe uzasadnienie takiego wniosku w ciągu 60 dni od otrzymania opinii.
2. W ciągu 90 dni od daty otrzymania szczegółowego uzasadnienia wniosku Agencja ponownie analizuje swoją opinię. Wnioski i ich uzasadnienie załącza się do opinii i stanowią one jej integralną część.
3. W ciągu 15 dni od ponownego przeanalizowania swojej opinii Agencja przekazuje ją Komisji i wnioskodawcy.

▼B

4. Po przeprowadzeniu procedury określonej w ust. 3 niniejszego artykułu stosuje się art. 44 ust. 6–10.

S e k c j a 2

Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ważne w jednym państwie członkowskim („pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w procedurze krajowej”)

Artykuł 46

Zakres pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w procedurze krajowej

1. Wniosek o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w procedurze krajowej składa się do właściwego organu w państwie członkowskim, którego pozwolenia dotyczy wniosek. Właściwy organ wydaje pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w procedurze krajowej zgodnie z niniejszą sekcją i mającymi zastosowanie przepisami krajowymi. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w procedurze krajowej jest ważne tylko w państwie członkowskim właściwego organu, który je wydał.

2. Pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w procedurze krajowej nie wydaje się w odniesieniu do weterynaryjnych produktów leczniczych, które są objęte zakresem art. 42 ust. 2 lub w przypadku których wydano pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w procedurze krajowej, lub w przypadku których w momencie składania wniosku toczy się postępowanie w sprawie wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w procedurze krajowej w innym państwie członkowskim.

Artykuł 47

Krajowa procedura wydawania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

1. Krajowa procedura wydawania pozwoleń lub odmowy wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu weterynaryjnego produktu leczniczego musi zostać zakończona najpóźniej w ciągu 210 dni od daty złożenia ważnego wniosku.

2. Właściwy organ przygotowuje sprawozdanie oceniające zawierające informacje, o których mowa w art. 33.

3. Właściwy organ podaje sprawozdanie oceniające do publicznej wiadomości po usunięciu wszelkich informacji objętych tajemnicą handlową.

S e k c j a 3

Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ważne w wielu państwach członkowskich („pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w procedurze zdecentralizowanej”)

Artykuł 48

Zakres pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w procedurze zdecentralizowanej

1. Właściwe organy w państwach członkowskich, w których wnioskodawca ubiega się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu („zainteresowane państwa członkowskie”) wydają pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w procedurze zdecentralizowanej zgodnie z niniejszą sekcją. Takie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w procedurze zdecentralizowanej są ważne w tych państwach członkowskich.

▼B

2. Pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w procedurze zdecentralizowanej nie wydaje się w odniesieniu do weterynaryjnych produktów leczniczych, w przypadku których wydano pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w procedurze krajowej lub w przypadku których w momencie składania wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w procedurze zdecentralizowanej toczy się postępowanie w sprawie wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, lub które są objęte zakresem art. 42 ust. 2.

*Artykuł 49***Zdecentralizowana procedura wydawania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu**

1. Wniosek o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w procedurze zdecentralizowanej składa się do właściwego organu w państwie członkowskim wybranym przez wnioskodawcę, aby przygotować sprawozdanie oceniające i działać zgodnie z niniejszą sekcją („referencyjne państwo członkowskie”) oraz do właściwych organów w innych zainteresowanych państwach członkowskich.

2. Wniosek zawiera wykaz zainteresowanych państw członkowskich.

3. Jeżeli wnioskodawca wskaże, że co najmniej jedno z zainteresowanych państw członkowskich nie może być już uważane za takie, właściwe organy tego państwa członkowskiego przekazują właściwemu organowi w referencyjnym państwie członkowskim oraz właściwym organom innych zainteresowanych państw członkowskich wszelkie informacje, które uznają za istotne w odniesieniu do cofnięcia wniosku.

4. W ciągu 120 dni od daty otrzymania ważnego wniosku właściwy organ w referencyjnym państwie członkowskim przygotowuje sprawozdanie oceniające zawierające informacje, o których mowa w art. 33, oraz przekazuje je właściwym organom w zainteresowanych państwach członkowskich oraz wnioskodawcy.

5. W ciągu 90 dni od daty otrzymania sprawozdania oceniającego, o którym mowa w ust. 4, właściwe organy w zainteresowanych państwach członkowskich analizują sprawozdanie oraz informują właściwy organ w referencyjnym państwie członkowskim o tym, czy mają jakiegokolwiek zastrzeżenia do sprawozdania na podstawie tego, że weterynaryjny produkt leczniczy stwarzałby potencjalne poważne ryzyko dla zdrowia ludzkiego lub zdrowia zwierząt lub dla środowiska. Właściwy organ referencyjnego państwa członkowskiego przekazuje sprawozdanie oceniające sporządzone w wyniku przeprowadzenia tej analizy właściwym organom w zainteresowanych państwach członkowskich oraz wnioskodawcy.

6. Na wniosek właściwego organu w referencyjnym państwie członkowskim lub właściwego organu w którymkolwiek z zainteresowanych państw członkowskich zostaje zwołana grupa koordynacyjna w celu przeanalizowania sprawozdania oceniającego w terminie, o którym mowa w ust. 5.

7. Jeżeli sprawozdanie oceniające jest pozytywne i jeżeli żaden właściwy organ nie poinformował właściwego organu w referencyjnym państwie członkowskim o zastrzeżeniach zgłoszonych do tego sprawozdania zgodnie z ust. 5, właściwy organ w referencyjnym państwie członkowskim odnotowuje, że osiągnięto porozumienie, kończy procedurę i bez zbędnej zwłoki powiadamia odpowiednio wnioskodawcę i właściwe organy we wszystkich państwach członkowskich. Właściwe organy w zainteresowanych państwach członkowskich wydają pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zgodnie ze sprawozdaniem oceniającym w terminie 30 dni od otrzymania zarówno informacji na temat porozumienia od właściwego organu w referencyjnym państwie członkowskim, jak i kompletnych tłumaczeń charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowania i ulotki dołączonej do opakowania od wnioskodawcy.

▼B

8. Jeżeli sprawozdanie oceniające jest negatywne i jeżeli żaden z właściwych organów w zainteresowanych państwach członkowskich nie poinformował właściwego organu w referencyjnym państwie członkowskim o zastrzeżeniach zgłoszonych do tego sprawozdania zgodnie z ust. 5, właściwy organ w referencyjnym państwie członkowskim odnotowuje, że odmówiono wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, kończy procedurę i, bez zbędnej zwłoki, powiadamia odpowiednio wnioskodawcę i właściwe organy we wszystkich państwach członkowskich.

9. Jeżeli właściwy organ w zainteresowanym państwie członkowskim poinformuje właściwy organ w referencyjnym państwie członkowskim o zastrzeżeniach zgłoszonych do sprawozdania oceniającego zgodnie z ust. 5 niniejszego artykułu, stosuje się procedurę, o której mowa w art. 54.

10. Jeżeli na jakimkolwiek etapie zdecentralizowanej procedury wydawania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu właściwy organ w zainteresowanym państwie członkowskim powoła się na podstawy, o których mowa w art. 110 ust. 1, zakazania danego weterynaryjnego produktu leczniczego, państwo to nie będzie już uznawane za zainteresowane państwo członkowskie.

11. Właściwy organ w referencyjnym państwie członkowskim podaje sprawozdanie oceniające do publicznej wiadomości po usunięciu wszelkich informacji objętych tajemnicą handlową.

*Artykuł 50***Wniosek wnioskodawcy o ponowne przeanalizowanie sprawozdania oceniającego**

1. W terminie 15 dni od daty otrzymania sprawozdania oceniającego, o którym mowa w art. 49 ust. 5, wnioskodawca może wystąpić do właściwego organu w referencyjnym państwie członkowskim na piśmie z wnioskiem o ponowne przeanalizowanie sprawozdania oceniającego. W takim przypadku wnioskodawca przedstawia właściwemu organowi w referencyjnym państwie członkowskim szczegółowe uzasadnienie takiego wniosku w terminie 60 dni od daty otrzymania przedmiotowego sprawozdania oceniającego. Właściwy organ w referencyjnym państwie członkowskim bezzwłocznie przekazuje ten wniosek i szczegółowe uzasadnienie grupie koordynacyjnej.

2. W terminie 60 dni od daty otrzymania szczegółowego uzasadnienia wniosku o ponowne przeanalizowanie sprawozdania oceniającego grupa koordynacyjna ponownie analizuje sprawozdanie oceniające. Wnioski grupy koordynacyjnej i uzasadnienia tych wniosków załącza się do sprawozdania oceniającego i stanowią one integralną część tego sprawozdania.

3. W terminie 15 dni od daty ponownego przeanalizowania sprawozdania oceniającego właściwy organ w referencyjnym państwie członkowskim przekazuje sprawozdanie oceniające wnioskodawcy.

4. Po przeprowadzeniu procedury określonej w ust. 3 niniejszego artykułu stosuje się art. 49 ust. 7, 8, 10 i 11.

*Sekcja 4***Wzajemnie uznawanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wydanych w procedurze krajowej***Artykuł 51***Zakres wzajemnego uznawania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w procedurze krajowej**

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w procedurze krajowej dotyczące weterynaryjnego produktu leczniczego, wydane zgodnie z art. 47, jest uznawane w pozostałych państwach członkowskich zgodnie z procedurą określoną w art. 52.

*Artykuł 52***Procedura wzajemnego uznawania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wydanych w procedurze krajowej**

1. Wniosek o wzajemne uznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydanego w procedurze krajowej składa się do właściwego organu w państwie członkowskim, które wydało pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w procedurze krajowej zgodnie z art. 47 („referencyjne państwo członkowskie”) oraz do właściwych organów w państwach członkowskich, w których wnioskodawca ubiega się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu („zainteresowane państwa członkowskie”).
2. Wniosek o wzajemne uznanie zawiera wykaz zainteresowanych państw członkowskich.
3. Od daty decyzji w sprawie wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w procedurze krajowej do daty złożenia wniosku o wzajemne uznanie tego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w procedurze krajowej musi upłynąć co najmniej 6 miesięcy.
4. Jeżeli wnioskodawca wskaże, że co najmniej jedno z zainteresowanych państw członkowskich nie może być już uważane za takie, właściwe organy tego państwa członkowskiego przekazują właściwemu organowi w referencyjnym państwie członkowskim oraz właściwym organom innych zainteresowanych państw członkowskich wszelkie informacje, które uznają za istotne w odniesieniu do cofnięcia wniosku.
5. W ciągu 90 dni od daty otrzymania ważnego wniosku o wzajemne uznanie właściwy organ w referencyjnym państwie członkowskim przygotowuje zaktualizowane sprawozdanie oceniające zawierające informacje, o których mowa w art. 33, dotyczące danego weterynaryjnego produktu leczniczego oraz przekazuje je właściwym organom w zainteresowanych państwach członkowskich oraz wnioskodawcy.
6. W ciągu 90 dni od daty otrzymania zaktualizowanego sprawozdania oceniającego, o którym mowa w ust. 5, właściwe organy w zainteresowanych państwach członkowskich analizują je oraz informują właściwy organ w referencyjnym państwie członkowskim o tym, czy mają jakiegokolwiek zastrzeżenia do sprawozdania na podstawie tego, że weterynaryjny produkt leczniczy stwarzałby potencjalne poważne ryzyko dla zdrowia ludzkiego lub zdrowia zwierząt lub dla środowiska. Właściwy organ w referencyjnym państwie członkowskim przekazuje sprawozdanie oceniające sporządzone w wyniku przeprowadzenia tej analizy właściwym organom w zainteresowanych państwach członkowskich oraz wnioskodawcy.
7. Na wniosek właściwego organu w referencyjnym państwie członkowskim lub właściwego organu w którymkolwiek z zainteresowanych państw członkowskich zostaje zwołana grupa koordynacyjna w celu przeanalizowania zaktualizowanego sprawozdania oceniającego w terminie, o którym mowa w ust. 6.
8. Jeżeli żaden właściwy organ w żadnym zainteresowanym państwie członkowskim nie poinformował właściwego organu w referencyjnym państwie członkowskim o zastrzeżeniach zgłoszonych do zaktualizowanego sprawozdania oceniającego zgodnie z ust. 6, właściwy organ w referencyjnym państwie członkowskim odnotowuje, że osiągnięto porozumienie, kończy procedurę i bez zbędnej zwłoki powiadamia odpowiednio wnioskodawcę i właściwe organy we wszystkich państwach członkowskich. Właściwe organy w zainteresowanych państwach członkowskich wydają pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zgodnie ze zaktualizowanym sprawozdaniem oceniającym w terminie 30 dni od otrzymania zarówno informacji na temat porozumienia od właściwego organu w referencyjnym państwie członkowskim, jak i kompletnych tłumaczeń charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowania i ulotki dołączonej do opakowania od wnioskodawcy.

▼B

9. Jeżeli właściwy organ w zainteresowanym państwie członkowskim poinformuje właściwy organ w referencyjnym państwie członkowskim o zastrzeżeniach zgłoszonych do zaktualizowanego sprawozdania oceniającego zgodnie z ust. 6 niniejszego artykułu, zastosowanie ma procedura, o której mowa w art. 54.

10. Jeżeli na jakimkolwiek etapie procedury wzajemnego uznawania właściwy organ w zainteresowanym państwie członkowskim powoła się na powody, o których mowa w art. 110 ust. 1, zakazania danego weterynaryjnego produktu leczniczego, państwo to nie będzie już uznawane za zainteresowane państwo członkowskie.

11. Właściwy organ w referencyjnym państwie członkowskim podaje sprawozdanie oceniające do publicznej wiadomości po usunięciu wszelkich informacji objętych tajemnicą handlową.

Sekcja 5

Kolejne uznanie w ramach procedury wzajemnego uznawania i zdecentralizowanej procedury wydawania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Artykuł 53

Kolejne uznanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu przez dodatkowe zainteresowane państwa członkowskie

1. Po zakończeniu procedury zdecentralizowanej określonej w art. 49 lub procedury wzajemnego uznawania określonej w art. 52, w wyniku której wydano pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu może złożyć wniosek o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu weterynaryjnego produktu leczniczego do właściwych organów w dodatkowych zainteresowanych państwach członkowskich oraz do właściwego organu w referencyjnym państwie członkowskim, o którym mowa w art. 49 lub 52 – stosownie do przypadku – zgodnie z procedurą określoną w niniejszym artykule. Oprócz danych, o których mowa w ust. 8, wniosek zawiera następujące informacje:

- a) wykaz wszystkich decyzji o wydaniu, zawieszeniu lub cofnięciu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dotyczących weterynaryjnego produktu leczniczego;
- b) informacje na temat zmian wprowadzonych od momentu wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w procedurze zdecentralizowanej określonej w art. 49 ust. 7 lub w procedurze wzajemnego uznawania określonej w art. 52 ust. 8;
- c) sprawozdanie podsumowujące w sprawie danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

2. Właściwy organ w referencyjnym państwie członkowskim, o którym mowa w art. 49 lub 52 – stosownie do przypadku – przekazuje w terminie 60 dni właściwym organom w dodatkowych zainteresowanych państwach członkowskich decyzję o wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkie zmiany tej decyzji oraz przygotowuje i przekazuje w tym terminie zaktualizowane sprawozdanie oceniające dotyczące tego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub tych zmian – stosownie do przypadku – i odpowiednio informuje o tym wnioskodawcę.

3. Właściwy organ w każdym dodatkowym zainteresowanym państwie członkowskim wydaje pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zgodnie ze zaktualizowanym sprawozdaniem oceniającym, o którym mowa w ust. 2, w terminie 60 dni od daty otrzymania zarówno danych i informacji, o których mowa w ust. 1, jak i kompletnego tłumaczenia charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowania i ulotki dołączonej do opakowania.

▼B

4. W drodze odstępstwa od ust. 3 niniejszego artykułu, jeżeli właściwy organ w dodatkowym zainteresowanym państwie członkowskim ma powody do odmowy wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na podstawie tego, że weterynaryjny produkt leczniczy stwarzałyby potencjalne poważne ryzyko dla zdrowia ludzkiego lub zdrowia zwierząt lub dla środowiska, organ ten najpóźniej w terminie 60 dni od otrzymania zarówno danych i informacji, o których mowa w ust. 1, jak i zaktualizowanego sprawozdania oceniającego, o którym mowa w ust. 2 niniejszego artykułu, zgłasza zastrzeżenia i przedstawia szczegółowe uzasadnienie właściwemu organowi w referencyjnym państwie członkowskim, o którym mowa odpowiednio w art. 49 lub 52, oraz właściwym organom w zainteresowanych państwach członkowskich, o których mowa w tych artykułach, a także wnioskodawcy.

5. W przypadku zastrzeżeń zgłoszonych przez właściwy organ w dodatkowym zainteresowanym państwie członkowskim zgodnie z ust. 4, właściwy organ w referencyjnym państwie członkowskim podejmuje wszelkie odpowiednie kroki w celu osiągnięcia porozumienia w odniesieniu do zgłoszonych zastrzeżeń. Właściwe organy w referencyjnym państwie członkowskim i w dodatkowym zainteresowanym państwie członkowskim czynią usilne starania w celu osiągnięcia porozumienia co do koniecznych działań.

6. Właściwy organ w referencyjnym państwie członkowskim daje wnioskodawcy możliwość przedstawienia, ustnie lub na piśmie, jego punktu widzenia w odniesieniu do zastrzeżeń zgłoszonych przez właściwy organ w dodatkowym zainteresowanym państwie członkowskim.

7. W przypadku gdy w następstwie kroków poczynionych przez właściwy organ w referencyjnym państwie członkowskim zostało osiągnięte porozumienie przez właściwe organy w referencyjnym państwie członkowskim i w państwach członkowskich, które już wydały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, oraz właściwe organy w dodatkowych zainteresowanych państwach członkowskich, właściwe organy w dodatkowych zainteresowanych państwach członkowskich wydają pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zgodnie z ust. 3.

8. Jeżeli właściwy organ w referencyjnym państwie członkowskim nie był w stanie osiągnąć porozumienia z właściwymi organami w zainteresowanych państwach członkowskich i w dodatkowych zainteresowanych państwach członkowskich, w terminie najpóźniej 60 dni od daty zgłoszenia zastrzeżeń zgodnie z ust. 4 niniejszego artykułu, przekazuje on wniosek wraz z zaktualizowanym sprawozdaniem oceniającym, o którym mowa w ust. 2 niniejszego artykułu, i zastrzeżeniami właściwych organów w dodatkowych zainteresowanych państwach członkowskich grupie koordynacyjnej zgodnie z procedurą przeglądu ustanowioną w art. 54.

Sekcja 6

Procedura przeglądu

Artykuł 54

Procedura przeglądu

1. Jeżeli właściwy organ w zainteresowanym państwie członkowskim zgłasza, zgodnie z art. 49 ust. 5, art. 52 ust. 6, art. 53 ust. 8 lub art. 66 ust. 8, jakiegokolwiek zastrzeżenia, o których mowa w tych artykułach, do odpowiedniego sprawozdania oceniającego lub zaktualizowanego sprawozdania oceniającego, przedstawia on bezzwłocznie właściwemu organowi w referencyjnym państwie członkowskim, właściwym organom

▼B

w zainteresowanych państwach członkowskich i wnioskodawcy lub posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu szczegółowe uzasadnienie takich zastrzeżeń. Właściwy organ w referencyjnym państwie członkowskim bezzwłocznie przekazuje kwestie sporne grupie koordynacyjnej.

2. Właściwy organ w referencyjnym państwie członkowskim poczyni, w terminie 90 dni od daty otrzymania zastrzeżeń, wszelkie odpowiednie kroki w celu osiągnięcia porozumienia w odniesieniu do zgłoszonych zastrzeżeń.

3. Właściwy organ w referencyjnym państwie członkowskim daje wnioskodawcy lub posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu możliwość przedstawienia, ustnie lub na piśmie, swojego punktu widzenia w odniesieniu do zgłoszonych zastrzeżeń.

4. W przypadku osiągnięcia porozumienia między właściwymi organami, o których mowa w art. 49 ust. 1, art. 52 ust. 1, art. 53 ust. 1 i art. 66 ust. 1, właściwy organ w referencyjnym państwie członkowskim kończy procedurę i powiadamia wnioskodawcę lub posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Właściwe organy w zainteresowanych państwach członkowskich wydają lub zmieniają pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

5. Jeżeli właściwe organy, o których mowa w art. 49 ust. 1, art. 52 ust. 1, art. 53 ust. 1 i art. 66 ust. 1, osiągną w drodze konsensusu porozumienie w sprawie odmowy wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub odrzucenia zmiany, właściwy organ w referencyjnym państwie członkowskim kończy procedurę i powiadamia o tym wnioskodawcę lub posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, należycie uzasadniając odmowę lub odrzucenie. Właściwe organy w zainteresowanych państwach członkowskich odmawiają następnie wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub odrzucają zmianę.

6. Jeżeli porozumienie między właściwymi organami, o których mowa w art. 49 ust. 1, art. 52 ust. 1, art. 53 ust. 1 i art. 66 ust. 1, nie może zostać osiągnięte w drodze konsensusu, grupa koordynacyjna przedkłada Komisji sprawozdanie oceniające, o którym mowa odpowiednio w art. 49 ust. 5, art. 52 ust. 6, art. 53 ust. 2 i art. 66 ust. 3, wraz z informacjami na temat kwestii spornych, najpóźniej w terminie 90 dni od daty zgłoszenia zastrzeżeń, o których mowa w ust. 1 niniejszego artykułu.

7. W ciągu 30 dni od daty otrzymania sprawozdania i informacji, o których mowa w ust. 6, Komisja przygotowuje projekt decyzji, która ma być podjęta w odniesieniu do wniosku. Komisja przekazuje projekt decyzji właściwym organom i wnioskodawcy lub posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

8. Komisja może zwrócić się o wyjaśnienia do właściwych organów lub do Agencji. Bieg terminu określonego w ust. 7 ulega zawieszeniu do czasu dostarczenia wyjaśnień.

▼B

9. Do celów procedury podziału prac w związku ze zmianami wymagającymi oceny zgodnie z art. 66, zawarte w niniejszym artykule odesłania do właściwego organu referencyjnego państwa członkowskiego rozumie się jako odesłania do właściwego organu uzgodnionego zgodnie z art. 65 ust. 3, zaś odesłania do zainteresowanych państw członkowskich jako odesłania do odpowiednich państw członkowskich.

10. Komisja, w drodze aktów wykonawczych, podejmuje decyzję o wydaniu, zmianie, odmowie wydania lub cofnięciu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub o odrzuceniu zmiany. Te akty wykonawcze przyjmuje się zgodnie z procedurą sprawdzającą, o której mowa w art. 145 ust. 2.

*ROZDZIAŁ IV***ŚRODKI WPROWADZANE PO DOPUSZCZENIU DO OBROTU****Sekcja 1****Unijna baza danych produktów***Artykuł 55***Unijna baza danych dotyczących weterynaryjnych produktów leczniczych**

1. Agencja tworzy i, we współpracy z państwami członkowskimi, prowadzi unijną bazę danych dotyczących weterynaryjnych produktów leczniczych („baza danych produktów”).

2. Baza danych produktów zawiera przynajmniej następujące informacje:

a) w przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w Unii przez Komisję i właściwe organy:

- (i) nazwę weterynaryjnego produktu leczniczego;
- (ii) substancję czynną lub substancje czynne oraz moc weterynaryjnego produktu leczniczego;
- (iii) charakterystykę produktu;
- (iv) ulotkę dołączoną do opakowania;
- (v) sprawozdanie oceniające;
- (vi) wykaz miejsc, w których weterynaryjny produkt leczniczy jest wytwarzany; oraz
- (vii) daty wprowadzenia weterynaryjnego produktu leczniczego do obrotu w państwie członkowskim;

b) w przypadku homeopatycznych weterynaryjnych produktów leczniczych zarejestrowanych w Unii zgodnie z rozdziałem V przez właściwe organy:

- (i) nazwę zarejestrowanych homeopatycznych weterynaryjnych produktów leczniczych;
- (ii) ulotkę dołączoną do opakowania; oraz
- (iii) wykaz miejsc, w których zarejestrowany homeopatyczny weterynaryjny produkt leczniczy jest wytwarzany;

c) weterynaryjne produkty lecznicze dopuszczone do użytku w państwie członkowskim zgodnie z art. 5 ust. 6;

▼B

d) roczna wielkość sprzedaży oraz informacje o dostępności każdego weterynaryjnego produktu leczniczego.

3. Komisja przyjmuje, w drodze aktów wykonawczych, niezbędne środki i ustalenia praktyczne określające:

- a) specyfikacje techniczne bazy danych produktów, w tym elektroniczny mechanizm wymiany danych do celów wymiany z istniejącymi systemami krajowymi, oraz format składania wniosków drogą elektroniczną;
- b) ustalenia praktyczne dotyczące funkcjonowania bazy danych produktów, w szczególności w celu zapewnienia ochrony informacji objętych tajemnicą handlową i bezpieczeństwa wymiany informacji;
- c) szczegółowe specyfikacje informacji, które mają być zawarte, aktualizowane i wymieniane w bazie danych produktów, oraz kto ma tego dokonywać;
- d) ustalenia dotyczące nieprzewidzianych okoliczności, które należy stosować w razie niedostępności którejkolwiek z funkcji bazy danych produktów;
- e) w stosownych przypadkach – dane, które mają być zawarte w bazie danych produktów oprócz informacji, o których mowa w ust. 2 niniejszego artykułu.

Te akty wykonawcze przyjmuje się zgodnie z procedurą sprawdzającą, o której mowa w art. 145 ust. 2.

*Artykuł 56***Dostęp do bazy danych produktów**

- 1. Właściwe organy, Agencja i Komisja mają pełny dostęp do informacji zawartych w bazie danych produktów.
- 2. Posiadacze pozwoleń na dopuszczenie do obrotu mają pełny dostęp do zawartych w bazie danych produktów informacji dotyczących ich własnych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.
- 3. Ogół społeczeństwa ma dostęp do informacji zawartych w bazie danych produktów, bez możliwości zmieniania zawartych w niej informacji, w odniesieniu do wykazu weterynaryjnych produktów leczniczych, charakterystyki produktów leczniczych, ulotek dołączonych do opakowania oraz, po usunięciu przez właściwy organ wszelkich informacji objętych tajemnicą handlową, sprawozdań oceniających.

*Sekcja 2***Gromadzenie danych przez państwa członkowskie i obowiązki posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu***Artykuł 57***Gromadzenie danych dotyczących przeciwdrobnoustrojowych produktów leczniczych stosowanych u zwierząt**

- 1. Państwa członkowskie gromadzą odpowiednie i porównywalne dane dotyczące wielkości sprzedaży i stosowania przeciwdrobnoustrojowych produktów leczniczych stosowanych u zwierząt, w celu umożliwienia bezpośredniej lub pośredniej oceny stosowania takich produktów

▼B

u zwierząt, od których lub z których pozyskuje się żywność, na poziomie gospodarstw, zgodnie z niniejszym artykułem i w terminach określonych w ust. 5.

2. Państwa członkowskie przesyłają do Agencji zgromadzone dane dotyczące wielkości sprzedaży i stosowania w podziale na gatunki zwierząt i rodzaje przeciwdrobnoustrojowych produktów leczniczych stosowanych u zwierząt, zgodnie z ust. 5 i w terminach, o których w nim mowa. Agencja współpracuje z państwami członkowskimi i innymi agencjami Unii w celu analizy tych danych i publikuje sprawozdanie roczne. Agencja uwzględnia te dane przy przyjmowaniu wszelkich stosownych wytycznych i zaleceń.

3. Komisja, w celu uzupełnienia niniejszego artykułu, przyjmuje akty delegowane zgodnie z art. 147, w których ustanawiane są wymogi dotyczące:

- a) rodzajów przeciwdrobnoustrojowych produktów leczniczych stosowanych u zwierząt, w przypadku których są gromadzone dane;
- b) zapewnienia jakości, które państwa członkowskie i Agencja wprowadzają w celu zapewnienia jakości i porównywalności danych; oraz
- c) przepisów w zakresie metod gromadzenia danych dotyczących stosowania przeciwdrobnoustrojowych produktów leczniczych stosowanych u zwierząt oraz sposobu przekazywania tych danych Agencji.

4. Komisja określa, w drodze aktów wykonawczych, format danych gromadzonych zgodnie z niniejszym artykułem. Te akty wykonawcze przyjmuje się zgodnie z procedurą sprawdzającą, o której mowa w art. 145 ust. 2.

5. Państwom członkowskim zezwala się na stosowanie stopniowego podejścia w odniesieniu do obowiązków określonych w niniejszym artykule w taki sposób, aby:

- a) w ciągu dwóch lat od dnia 28 stycznia 2022 r. gromadzone były dane dotyczące co najmniej gatunków i kategorii objętych decyzją wykonawczą Komisji 2013/652/UE ⁽⁶⁾ w wersji z dnia 11 grudnia 2018 r.;
- b) w ciągu pięciu lat od dnia 28 stycznia 2022 r. gromadzone były dane dotyczące wszystkich gatunków zwierząt, od których lub z których pozyskuje się żywność;
- c) w ciągu ośmiu lat od dnia 28 stycznia 2022 r. gromadzone były dane dotyczące innych zwierząt hodowanych lub trzymanyh w niewoli.

6. Ust. 5 lit. c) nie może być interpretowany jako zobowiązujący do gromadzenia danych od osób fizycznych posiadających zwierzęta domowe.

Artykuł 58

Obowiązki posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jest odpowiedzialny za wprowadzanie do obrotu swoich weterynaryjnych produktów leczniczych. Wyznaczenie przedstawiciela nie zwalnia posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu z odpowiedzialności prawnej.

⁽⁶⁾ Decyzja wykonawcza Komisji 2013/652/UE z dnia 12 listopada 2013 r. w sprawie monitorowania i sprawozdawczości w zakresie oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe u bakterii zoonotycznych i komensalnych (Dz.U. L 303 z 14.11.2013, s. 26).

▼B

2. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, w granicach swoich obowiązków, zapewnia właściwe i stałe dostarczanie swoich weterynaryjnych produktów leczniczych.
3. Po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu posiadacz tego pozwolenia uwzględnia, w zakresie metod wytwarzania i kontroli określonych we wniosku o to dopuszczenie do obrotu, postęp naukowo-techniczny oraz wprowadza wszelkie zmiany, które mogą być wymagane, aby umożliwić wytwarzanie i kontrolowanie weterynaryjnego produktu leczniczego przy użyciu powszechnie uznawanych metod naukowych. Wprowadzenie takich zmian podlega procedurom określonym w sekcji 3 niniejszego rozdziału.
4. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zapewnia, aby charakterystyka produktu leczniczego, ulotka dołączona do opakowania i oznakowanie opakowania były na bieżąco aktualizowane zgodnie z najnowszą wiedzą naukową.
5. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie może wprowadzać do obrotu w Unii odtwórczych weterynaryjnych produktów leczniczych i hybrydowych weterynaryjnych produktów leczniczych przed upływem okresu ochrony dokumentacji technicznej referencyjnego weterynaryjnego produktu leczniczego, jak określono w art. 39 i 40.
6. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu rejestruje w bazie danych produktów daty wprowadzenia do obrotu swoich dopuszczonych do obrotu weterynaryjnych produktów leczniczych, informacje o dostępności każdego weterynaryjnego produktu leczniczego w każdym odpowiednim państwie członkowskim, a także, w stosownych przypadkach, daty zawieszenia lub cofnięcia odnośnych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.
7. Na wniosek właściwych organów posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dostarcza im wystarczającą ilość próbek w celu umożliwienia kontroli swoich weterynaryjnych produktów leczniczych wprowadzanych do obrotu na rynku Unii.
8. Na wniosek właściwego organu posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zapewnia techniczną wiedzę fachową w celu ułatwienia wprowadzenia analitycznej metody wykrywania pozostałości weterynaryjnych produktów leczniczych przez laboratorium referencyjne Unii Europejskiej wyznaczone na mocy rozporządzenia (UE) 2017/625.
9. Na wniosek właściwego organu lub Agencji posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedstawia, w terminie wyznaczonym w tym wniosku, dane wskazujące, że stosunek korzyści do ryzyka pozostaje pozytywny.
10. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu bezzwłocznie zawiadamia właściwy organ, który wydał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, lub, w stosownych przypadkach, Komisję, o każdym zakazie lub ograniczeniu nałożonym przez właściwy organ lub przez organ państwa trzeciego oraz o nowych informacjach, które mogą wpłynąć na ocenę korzyści i ryzyka dotyczącą danego weterynaryjnego produktu leczniczego, w tym pochodzących z wyników procedury zarządzania sygnałami przeprowadzonej zgodnie z art. 81.
11. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dostarcza właściwemu organowi, Komisji lub, w stosownych przypadkach, Agencji, w określonym terminie, wszystkie posiadane dane odnoszące się do wielkości sprzedaży danego weterynaryjnego produktu leczniczego.
12. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu rejestruje w bazie danych produktów roczną wielkość sprzedaży każdego ze swoich weterynaryjnych produktów leczniczych.

▼B

13. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu bezzwłocznie powiadamia właściwy organ, który wydał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, lub, w stosownych przypadkach, Komisję, o wszelkich działaniach, które posiadacz zamierza podjąć w celu zaprzestania obrotu weterynaryjnym produktem leczniczym przed podjęciem takich działań, łącznie z przyczynami tych działań.

*Artykuł 59***Małe i średnie przedsiębiorstwa**

Państwa członkowskie, zgodnie ze swoim prawem krajowym, podejmują odpowiednie środki w celu doradzania MŚP w zakresie zgodności z wymogami niniejszego rozporządzenia.

*Sekcja 3***Zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu***Artykuł 60***Zmiany**

1. Komisja ustanawia, w drodze aktów wykonawczych, wykaz zmian niewymagających oceny. Te akty wykonawcze przyjmuje się zgodnie z procedurą sprawdzającą, o której mowa w art. 145 ust. 2.

2. Przyjmując akty wykonawcze, o których mowa w ust. 1, Komisja uwzględnia następujące kryteria:

- a) konieczność przeprowadzenia oceny naukowej zmian w celu określenia ryzyka dla zdrowia publicznego lub zdrowia zwierząt lub dla środowiska;
- b) czy zmiany mają wpływ na jakość, bezpieczeństwo lub skuteczność danego weterynaryjnego produktu leczniczego;
- c) czy zmiany wiążą się jedynie z niewielką modyfikacją charakterystyki produktu leczniczego;
- d) czy zmiany mają charakter administracyjny.

*Artykuł 61***Zmiany niewymagające oceny**

1. W przypadku gdy zmiana zawarta jest w wykazie utworzonym zgodnie z art. 60 ust. 1, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu rejestruje tę zmianę – w stosownym przypadku wraz z charakterystyką produktu leczniczego, oznakowaniem opakowania lub ulotką dołączoną do opakowania w językach, o których mowa w art. 7 – w bazie danych produktów w ciągu 30 dni po wdrożeniu tej zmiany.

2. W stosownych przypadkach właściwe organy, lub – jeżeli weterynaryjny produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu w procedurze scentralizowanej – Komisja, w drodze aktów wykonawczych, zmieniają pozwolenie na dopuszczenie do obrotu stosownie do zmiany zarejestrowanej zgodnie z ust. 1 niniejszego artykułu. Te akty wykonawcze przyjmuje się zgodnie z procedurą sprawdzającą, o której mowa w art. 145 ust. 2.

▼B

3. Właściwy organ referencyjnego państwa członkowskiego lub w przypadku zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w procedurze krajowej właściwy organ odpowiedniego państwa członkowskiego, lub, w stosownych przypadkach, Komisja informuje posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i właściwe organy w odpowiednich państwach członkowskich o tym, czy zmiana została zatwierdzona czy odrzucona, poprzez zarejestrowanie tych informacji w bazie danych produktów.

*Artykuł 62***Wniosek o wprowadzenie zmian wymagających oceny**

1. W przypadku gdy zmiana nie jest zawarta w wykazie utworzonym zgodnie z art. 60 ust. 1, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu składa wniosek o wprowadzenie zmiany wymagającej oceny do właściwego organu, który wydał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, lub, w stosownym przypadku, do Agencji. Wnioski składa się drogą elektroniczną.

2. Wniosek, o którym mowa w ust. 1 zawiera:

- a) opis zmiany;
- b) dane, o których mowa w art. 8, odnoszące się do zmiany;
- c) szczegóły pozwolenia lub pozwoleń na dopuszczenie do obrotu objętych tym wnioskiem;
- d) jeżeli zmiana pociągnie za sobą zmiany następce w warunkach tego samego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, opis tych zmian następczych;
- e) jeżeli zmiana dotyczy pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wydanych w drodze procedury wzajemnego uznawania lub procedury zdecentralizowanej, wykaz państw członkowskich, które udzieliły tych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.

*Artykuł 63***Zmiany następce w dokumentacji produktu**

W przypadku gdy zmiana pociąga za sobą zmiany następce w charakterystyce produktu leczniczego, oznakowaniu opakowania lub ulotce dołączonej do opakowania, uznaje się, że zmiany te stanowią, na potrzeby rozpatrzenia wniosku o wprowadzenie zmiany, część tej zmiany.

*Artykuł 64***Grupy zmian**

Jeżeli posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu składa wnioski o wprowadzenie kilku zmian nieuwjętych w wykazie utworzonym zgodnie z art. 60 ust. 1 w odniesieniu do tego samego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub wniosek o wprowadzenie jednej zmiany niewidniejącej w tym wykazie w odniesieniu do kilku różnych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, taki posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu może złożyć jeden wniosek dotyczący wszystkich zmian.

*Artykuł 65***Procedura podziału pracy**

1. Jeżeli posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu składa wnioski o wprowadzenie jednej lub więcej zmian, które są identyczne we wszystkich odpowiednich państwach członkowskich i które nie widnieją w wykazie utworzonym zgodnie z art. 60 ust. 1 w odniesieniu do kilku pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, które są w posiadaniu tego samego posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i które zostały wydane przez różne właściwe organy lub przez Komisję, ten posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu składa identyczny wniosek do właściwych organów we wszystkich odpowiednich państwach członkowskich oraz w przypadku zmiany w odniesieniu do weterynaryjnego produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu w procedurze scentralizowanej – do Agencji.
2. Jeżeli którekolwiek z pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, o których mowa w ust. 1 niniejszego artykułu, jest pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu w procedurze scentralizowanej, Agencja dokonuje oceny wniosku zgodnie z procedurą określoną w art. 66.
3. W przypadku gdy żadne z pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, o których mowa w ust. 1 niniejszego artykułu, nie jest pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu w procedurze scentralizowanej, grupa koordynacyjna ustala, który spośród organów, które wydały pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jest właściwy do dokonania oceny wniosku zgodnie z procedurą określoną w art. 66.
4. Komisja może przyjąć, w drodze aktów wykonawczych, niezbędne uregulowania dotyczące funkcjonowania procedury podziału pracy. Te akty wykonawcze przyjmuje się zgodnie z procedurą sprawdzającą, o której mowa w art. 145 ust. 2.

*Artykuł 66***Procedura dotycząca zmian wymagających oceny**

1. Jeżeli wniosek o wprowadzenie zmiany spełnia wymogi określone w art. 62, właściwy organ, Agencja, właściwy organ ustalony zgodnie z art. 65 ust. 3 lub, w stosownych przypadkach, właściwy organ w referencyjnym państwie członkowskim potwierdzają w ciągu 15 dni otrzymanie ważnego wniosku.
2. Jeżeli wniosek jest niekompletny, właściwy organ, Agencja, właściwy organ ustalony zgodnie z art. 65 ust. 3, lub, w stosownych przypadkach, właściwy organ w referencyjnym państwie członkowskim wzywają posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu do przedstawienia brakujących informacji i dokumentacji w rozsądnym terminie.
3. Właściwy organ, Agencja, właściwy organ ustalony zgodnie z art. 65 ust. 3, lub, w stosownych przypadkach, właściwy organ w referencyjnym państwie członkowskim dokonują oceny wniosku i sporządzają odpowiednio sprawozdanie oceniające lub opinię, zgodnie z art. 33, na temat zmiany. Sprawozdanie oceniające lub opinię sporządza się w ciągu 60 dni od otrzymania ważnego wniosku. Jeżeli ze względu na swoją złożoność ocena wniosku wymaga więcej czasu, odpowiedni właściwy organ lub, w stosownych przypadkach, Agencja, mogą przedłużyć ten termin do 90 dni. W takim przypadku odpowiedni właściwy organ lub, w stosownych przypadkach, Agencja powiadamiają o tym posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

▼B

4. W okresie, o którym mowa w ust. 3, odpowiedni właściwy organ lub, w stosownych przypadkach, Agencja, mogą zażądać od posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dostarczenia uzupełniających informacji w ustalonym terminie. Procedurę zawiesza się do czasu dostarczenia informacji uzupełniających.

5. W przypadku gdy opinię, o której mowa w ust. 3, sporządza Agencja, Agencja przekazuje ją Komisji i posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

6. W przypadku gdy opinię, o której mowa w ust. 3 niniejszego artykułu, sporządza Agencja zgodnie z art. 65 ust. 2, Agencja przekazuje ją wszystkim właściwym organom w odpowiednich państwach członkowskich, Komisji i posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

7. Jeżeli sprawozdanie oceniające, o którym mowa w ust. 3 niniejszego artykułu, sporządza właściwy organ ustalony zgodnie z art. 65 ust. 3 lub właściwy organ w referencyjnym państwie członkowskim, przekazuje się je właściwym organom we wszystkich odpowiednich państwach członkowskich i posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

8. Jeżeli właściwy organ nie zgadza się z otrzymanym sprawozdaniem oceniającym, o którym mowa w ust. 7 niniejszego artykułu, zastosowanie ma procedura przeglądu określona w art. 54.

9. Z zastrzeżeniem wyniku procedury przewidzianej w ust. 8, w stosownych przypadkach opinia lub sprawozdanie oceniające, o których mowa w ust. 3, są bezzwłocznie przekazywane posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

10. W ciągu 15 dni od daty otrzymania opinii lub sprawozdania oceniającego posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu może wystąpić do właściwego organu, Agencji, właściwego organu uzgodnionego zgodnie z art. 65 ust. 3 lub, w stosownych przypadkach, właściwego organu w referencyjnym państwie członkowskim z pisemnym wnioskiem o ponowne przeanalizowanie opinii lub sprawozdania oceniającego. Szczegółowe uzasadnienie wystąpienia o ponowne przeanalizowanie przedstawia się właściwemu organowi, Agencji, właściwemu organowi ustalonemu zgodnie z art. 65 ust. 3 lub, w stosownych przypadkach, właściwemu organowi referencyjnego państwa członkowskiego w ciągu 60 dni od daty otrzymania opinii lub sprawozdania oceniającego.

11. W ciągu 60 dni od daty otrzymania uzasadnienia wystąpienia z wnioskiem o ponowne przeanalizowanie właściwy organ, Agencja, właściwy organ ustalony zgodnie z art. 65 ust. 3 lub, w stosownych przypadkach, właściwy organ w referencyjnym państwie członkowskim ponownie analizują punkty opinii lub sprawozdania oceniającego wskazane przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wniosku o ponowne przeanalizowanie oraz przyjmują ponownie przeanalizowane opinie lub sprawozdanie oceniające. Uzasadnienie sformułowanych wniosków załącza się do ponownie przeanalizowanych opinii lub sprawozdania oceniającego.

Artykuł 67

Środki zakończenia procedur dotyczących zmian wymagających oceny

1. W ciągu 30 dni od zakończenia procedury określonej w art. 66 i od otrzymania kompletnego tłumaczenia charakterystyki produktu, oznakowania opakowania i ulotki dołączonej do opakowania od posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu właściwy organ, Komisja lub, w stosownych przypadkach, właściwe organy państw członkowskich wymienione w wykazie zgodnie z art. 62 ust. 2 lit. e) zmieniają

▼B

pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub odrzucają zmianę zgodnie z opinią lub sprawozdaniem oceniającym, o których mowa w art. 66, i powiadamiają posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu o przyczynach odrzucenia.

2. W przypadku pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w procedurze scentralizowanej projekt decyzji, która ma zostać podjęta w odniesieniu do zmiany, przygotowuje Komisja. Jeżeli projekt decyzji nie jest zgodny z opinią Agencji, Komisja przedstawia szczegółowe wyjaśnienie powodów, dla których opinia Agencji nie została uwzględniona. Komisja przyjmuje, w drodze aktów wykonawczych, decyzję o zmianie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub o odrzuceniu zmiany. Te akty wykonawcze przyjmuje się zgodnie z procedurą sprawdzającą, o której mowa w art. 145 ust. 2.

3. Właściwy organ lub, w stosownych przypadkach, Komisja, bezzwłocznie powiadamiają posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu o zmienionym pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.

4. Właściwy organ, Komisja, Agencja lub, w stosownych przypadkach, właściwe organy państw członkowskich wymienione w wykazie zgodnie z art. 62 ust. 2 lit. e), aktualizują odpowiednio bazę danych produktów.

*Artykuł 68***Wdrażanie zmian wymagających oceny**

1. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu może wdrożyć zmianę wymagającą oceny wyłącznie po zmianie przez właściwy organ lub, w stosownych przypadkach, Komisję decyzji o wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zgodnie z tą zmianą, po wyznaczeniu terminu wdrożenia oraz po powiadomieniu o tym posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zgodnie z art. 67 ust. 3.

2. Na wniosek właściwego organu lub Komisji posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu bezzwłocznie przekazuje wszelkie informacje związane z wdrożeniem zmiany.

*Sekcja 4***Harmonizacja charakterystyk produktu leczniczego w odniesieniu do produktów dopuszczonych do obrotu w procedurze krajowej***Artykuł 69***Zakres harmonizacji charakterystyk weterynaryjnego produktu leczniczego**

Zharmonizowaną charakterystykę produktu leczniczego sporządza się zgodnie z procedurą określoną w art. 70 i 71 w przypadku:

▼B

- a) referencyjnych weterynaryjnych produktów leczniczych, które mają taki sam jakościowy i ilościowy skład substancji czynnych oraz tę samą postać farmaceutyczną, w przypadku których w różnych państwach członkowskich wydano zgodnie z art. 47 pozwolenia na dopuszczenie do obrotu temu samemu posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;
- b) odtwórczych i hybrydowych weterynaryjnych produktów leczniczych.

*Artykuł 70***Procedura harmonizacji charakterystyk referencyjnych weterynaryjnych produktów leczniczych**

1. Co roku właściwe organy przedstawiają grupie koordynacyjnej wykaz referencyjnych weterynaryjnych produktów leczniczych i ich charakterystyk, w przypadku których wydano zgodnie z art. 47 pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jeżeli według właściwego organu powinny one podlegać procedurze harmonizacji charakterystyk produktu leczniczego.

2. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu może ubiegać się o procedurę harmonizacji charakterystyk w przypadku referencyjnego weterynaryjnego produktu leczniczego poprzez przedłożenie grupie koordynacyjnej wykazu różnych nazw tego weterynaryjnego produktu leczniczego oraz różnych charakterystyk produktu, w przypadku którego wydano zgodnie z art. 47 pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w różnych państwach członkowskich.

3. Grupa koordynacyjna, biorąc pod uwagę wykazy dostarczone przez państwa członkowskie zgodnie z ust. 1 lub wszelkie wnioski otrzymane od posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zgodnie z ust. 2, opracowuje corocznie i publikuje wykaz referencyjnych weterynaryjnych produktów leczniczych, których charakterystyki podlegają harmonizacji, i wyznacza referencyjne państwo członkowskie dla każdego odpowiedniego referencyjnego weterynaryjnego produktu leczniczego.

4. Przy sporządzaniu wykazu referencyjnych weterynaryjnych produktów leczniczych, których charakterystyki podlegają harmonizacji, grupa koordynacyjna może podjąć decyzję o nadaniu priorytetu swoim pracom nad harmonizacją charakterystyk, biorąc pod uwagę zalecenia Agencji w sprawie klasy lub grupy referencyjnych weterynaryjnych produktów leczniczych, które podlegają harmonizacji w celu ochrony zdrowia ludzkiego lub zdrowia zwierząt lub dla środowiska, w tym środki łagodzące zapobiegające zagrożeniu dla środowiska.

5. Na wniosek właściwego organu w państwie członkowskim, o którym mowa w ust. 3 niniejszego artykułu, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedkłada grupie koordynacyjnej podsumowanie przedstawiające różnice między charakterystykami produktu leczniczego, swoją propozycję zharmonizowanej charakterystyki produktu leczniczego, ulotki dołączonej do opakowania i oznakowania opakowania zgodnie z art. 7, poparte odpowiednimi istniejącymi danymi przedłożonymi zgodnie z art. 8, istotnymi dla danej propozycji harmonizacji.

▼B

6. W terminie 180 dni od otrzymania informacji, o których mowa w ust. 5, właściwy organ w referencyjnym państwie członkowskim w porozumieniu z posiadaczem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu bada dokumenty złożone zgodnie z ust. 5, sporządza sprawozdanie i przedkłada je grupie koordynacyjnej i posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

7. Po otrzymaniu sprawozdania, jeżeli grupa koordynacyjna w drodze konsensusu uzgodni zharmonizowaną charakterystykę produktu leczniczego, właściwy organ w referencyjnym państwie członkowskim odnotowuje, że osiągnięto porozumienie, kończy procedurę, odpowiednio powiadamia posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i przekazuje temu samemu posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zharmonizowaną charakterystykę produktu leczniczego.

8. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedkłada właściwym organom w każdym odpowiednim państwie członkowskim niezbędne tłumaczenia charakterystyki produktu leczniczego, ulotki dołączonej do opakowania i oznakowania opakowania zgodnie z art. 7, w terminie ustalonym przez grupę koordynacyjną.

9. W następstwie porozumienia zgodnie z ust. 7 właściwe organy w każdym odpowiednim państwie członkowskim zmieniają pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zgodnie z porozumieniem w terminie 30 dni od otrzymania tłumaczeń, o których mowa w ust. 8.

10. Właściwy organ w referencyjnym państwie członkowskim podejmuje wszelkie stosowne kroki w celu osiągnięcia porozumienia w ramach grupy koordynacyjnej przed wszczęciem procedury, o której mowa w ust. 11.

11. W przypadku nieosiągnięcia porozumienia z powodu braku konsensusu na rzecz zharmonizowanej charakterystyki produktu leczniczego, po podjęciu starań, o których mowa w ust. 10 niniejszego artykułu, stosuje się procedurę przekazania sprawy do wyjaśnienia w interesie Unii, o której mowa w art. 83 i 84.

12. W celu utrzymania osiągniętego poziomu harmonizacji charakterystyki produktu leczniczego wszelkie przyszłe zmiany w odnośnych pozwoleniach na dopuszczenie do obrotu podlegają procedurze wzajemnego uznawania.

*Artykuł 71***Procedura harmonizacji charakterystyk odtwórczych i hybrydowych weterynaryjnych produktów leczniczych**

1. W przypadku gdy procedura, o której mowa w art. 70, została zakończona, a zharmonizowana charakterystyka referencyjnego weterynaryjnego produktu leczniczego została uzgodniona, posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu odtwórczych weterynaryjnych produktów leczniczych składają, w terminie 60 dni od podjęcia decyzji przez właściwe organy w każdym państwie członkowskim i zgodnie z art. 62, wniosek o harmonizację następujących sekcji charakterystyki danego odtwórczego weterynaryjnego produktu leczniczego, stosownie do przypadku:

a) gatunki docelowe;

b) informacje kliniczne, o których mowa w art. 35 ust. 1 lit. c);

c) okres karencji.

▼B

2. W drodze odstępstwa od ust. 1, w przypadku pozwolenia na dopuszczenie do obrotu hybrydowego weterynaryjnego produktu leczniczego, któremu towarzyszą dodatkowe badania przedkliniczne lub badania kliniczne, odpowiednie sekcje charakterystyki produktu leczniczego, o których mowa w ust. 1, nie są uważane za podlegające harmonizacji.

3. Posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu odtwórczych i hybrydowych weterynaryjnych produktów leczniczych zapewniają, aby charakterystyka ich produktów leczniczych była zasadniczo podobna do charakterystyki referencyjnego weterynaryjnego produktu leczniczego.

*Artykuł 72***Dokumentacja dotycząca bezpieczeństwa środowiska i ocena ryzyka dla środowiska niektórych weterynaryjnych produktów leczniczych**

Wykaz, o którym mowa w art. 70 ust. 1, nie może zawierać żadnego referencyjnego weterynaryjnego produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu przed dniem 1 października 2005 r., który został zidentyfikowany jako potencjalnie szkodliwy dla środowiska i nie został poddany ocenie ryzyka dla środowiska.

W przypadku gdy referencyjny weterynaryjny produkt leczniczy dopuszczony do obrotu przed dniem 1 października 2005 r. został zidentyfikowany jako potencjalnie szkodliwy dla środowiska i nie został poddany ocenie ryzyka dla środowiska, właściwy organ zwraca się do posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu o aktualizację odpowiedniej dokumentacji dotyczącej bezpieczeństwa dla środowiska, o której mowa w art. 8 ust. 1 lit. b), uwzględniając przegląd, o którym mowa w art. 156, oraz – stosownie do przypadku – ocenę ryzyka dla środowiska odtwórczych weterynaryjnych produktów leczniczych.

*Sekcja 5***Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii***Artykuł 73***Unijny system nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii**

1. Państwa członkowskie, Komisja, Agencja i posiadacze pozwoleń na dopuszczenie do obrotu współpracują w zakresie ustanowienia i utrzymywania unijnego systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w celu wykonywania zadań nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w odniesieniu do bezpieczeństwa i skuteczności dopuszczonych do obrotu weterynaryjnych produktów leczniczych w celu zapewnienia stałej oceny stosunku korzyści do ryzyka.

2. Właściwe organy, Agencja i posiadacze pozwoleń na dopuszczenie do obrotu podejmują niezbędne działania w celu udostępnienia środków służących zgłaszaniu i zachęcaniu do zgłaszania poniższych podejrzewanych zdarzeń niepożądanych:

- a) wszelkie niekorzystne i niezamierzone reakcje jakiegokolwiek zwierzęcia na weterynaryjny produkt leczniczy;
- b) wszelkie spostrzeżenia dotyczące braku skuteczności weterynaryjnego produktu leczniczego po podaniu go zwierzęciu, zgodnie lub niezgodnie z charakterystyką produktu leczniczego;

▼B

- c) wszelkie incydenty środowiskowe zaobserwowane po podaniu weterynaryjnego produktu leczniczego zwierzęciu;
- d) wszelkie szkodliwe reakcje zaobserwowane u ludzi narażonych na weterynaryjny produkt leczniczy;
- e) wszelkie przypadki wykrycia substancji farmakologicznie czynnej lub pozostałości znacznika w produkcie pochodzenia zwierzęcego, na poziomie przekraczającym maksymalne limity pozostałości określone zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 470/2009, po upływie ustalonego okresu karencji;
- f) wszelkie podejrzewane przeniesienie czynnika zakaźnego przez weterynaryjny produkt leczniczy;
- g) wszelkie niekorzystne i niezamierzone reakcje u zwierzęcia na produkt leczniczy stosowany u ludzi.

*Artykuł 74***Unijna baza danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii**

1. Agencja, we współpracy z państwami członkowskimi, tworzy i utrzymuje unijną bazę danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w celu zgłaszania i rejestrowania podejrzewanych zdarzeń niepożądanych, o których mowa w art. 73 ust. 2 („baza danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii”), która zawiera również informacje o osobie wykwalifikowanej odpowiedzialnej za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii, o której mowa w art. 77 ust. 8, numery referencyjne pełnego opisu systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, rezultaty i wyniki procedury zarządzania sygnałami oraz wyniki inspekcji w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii zgodnie z art. 126.
2. Baza danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii i baza danych produktów, o której mowa w art. 55, są ze sobą wzajemnie powiązane.
3. Agencja we współpracy z państwami członkowskimi i Komisją opracowuje specyfikację funkcjonalną na potrzeby bazy danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.
4. Agencja zapewnia wprowadzanie zgłaszanych informacji do bazy danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii i udostępnianie ich zgodnie z art. 75.
5. System bazy danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii ustanawia się jako sieć przetwarzania danych umożliwiającą przekazywanie danych między państwami członkowskimi, Komisją, Agencją i posiadaczami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w celu zapewnienia, aby w przypadku ostrzeżenia związanego z danymi dotyczącymi nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii mogły być rozważone opcje zarządzania ryzykiem i wszelkie odpowiednie środki, o których mowa w art. 129, 130 i 134.

*Artykuł 75***Dostęp do bazy danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii**

1. Właściwe organy mają pełny dostęp do bazy danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

▼B

2. Posiadacze pozwoleń na dopuszczenie do obrotu mają dostęp do bazy danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w odniesieniu do danych odnoszących się do weterynaryjnych produktów leczniczych, w przypadku których posiadają pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, oraz do innych jawnych danych odnoszących się do weterynaryjnych produktów leczniczych, w przypadku których nie posiadają pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, w zakresie niezbędnym do wypełniania przez nich obowiązków związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii, o których mowa w art. 77, 78 i 81.

3. Ogół społeczeństwa ma dostęp do bazy danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, bez możliwości zmieniania zawartych w niej informacji, w zakresie:

- a) liczby i – najpóźniej w ciągu dwóch lat od dnia 28 stycznia 2022 r. – występowania podejrzewanych zdarzeń niepożądanych zgłaszanych każdego roku, w podziale na weterynaryjne produkty lecznicze, gatunki zwierząt i rodzaje podejrzewanych zdarzeń niepożądanych;
- b) rezultatów i wyników, o których mowa w art. 81 ust. 1, które wynikają z procedury zarządzania sygnałami przeprowadzonej przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu weterynaryjnych produktów leczniczych lub grup weterynaryjnych produktów leczniczych.

Artykuł 76

Zgłaszanie i rejestrowanie podejrzewanych zdarzeń niepożądanych

1. W ciągu 30 dni od otrzymania zgłoszenia podejrzewanego zdarzenia niepożądanego właściwe organy rejestrują w bazie danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wszelkie podejrzewane zdarzenia niepożądane, które zostały im zgłoszone oraz które miały miejsce na terytorium ich państwa członkowskiego.

2. Bezzwłocznie i nie później niż w ciągu 30 dni od otrzymania zgłoszenia podejrzewanego zdarzenia niepożądanego, posiadacze pozwoleń na dopuszczenie do obrotu rejestrują w bazie danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wszelkie zdarzenia niepożądane, które zostały im zgłoszone oraz które miały miejsce na terytorium Unii lub państwa trzeciego lub które opublikowano w literaturze naukowej w związku z ich dopuszczonymi do obrotu weterynaryjnymi produktami leczniczymi.

3. Agencja może zwrócić się do posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu weterynaryjnych produktów leczniczych wydanego w procedurze scentralizowanej lub pozwolenia na dopuszczenie do obrotu weterynaryjnych produktów leczniczych wydanego w procedurze krajowej, w przypadku gdy wchodzi one w zakres przekazania sprawy do wyjaśnienia w interesie Unii, o którym mowa w art. 82, o gromadzenie szczególnych danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, które uzupełniają dane wymienione w art. 73 ust. 2, oraz o przeprowadzenie badań w zakresie nadzoru po wprowadzeniu do obrotu. Agencja przedstawia szczegółowe uzasadnienie wystąpienia z takim wnioskiem, wyznacza odpowiedni termin i informuje o tym właściwe organy.

4. Właściwe organy mogą wystąpić do posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu weterynaryjnych produktów leczniczych wydanego w procedurze krajowej z wnioskiem o gromadzenie szczególnych danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, uzupełniających dane wymienione w art. 73 ust. 2, oraz o przeprowadzenie badań w zakresie nadzoru po wprowadzeniu do obrotu. Właściwy organ przedstawia szczegółowe uzasadnienie wystąpienia z takim wnioskiem, wyznacza odpowiedni termin i powiadamia o tym inne właściwe organy i Agencję.

*Artykuł 77***Obowiązki posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii**

1. Posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu opracowują i utrzymują system gromadzenia, zestawiania i oceny informacji o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych dotyczących ich dopuszczonych do obrotu weterynaryjnych produktów leczniczych, który umożliwia im wypełnianie obowiązków w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii („system nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii”).
2. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu posiada co najmniej jeden pełny opis systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, szczegółowo opisujący system nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w odniesieniu do swoich dopuszczonych do obrotu weterynaryjnych produktów leczniczych. Dla każdego weterynaryjnego produktu leczniczego posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie może posiadać więcej niż jednego pełnego opisu systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.
3. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wyznacza lokalnego lub regionalnego przedstawiciela do celów otrzymywania zgłoszeń o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych, który jest w stanie porozumiewać się w językach odpowiednich państw członkowskich.
4. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu odpowiada za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii w odniesieniu do weterynaryjnego produktu leczniczego, w przypadku którego posiada pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, i stale ocenia za pomocą odpowiednich środków stosunek korzyści do ryzyka tego weterynaryjnego produktu leczniczego oraz, w razie potrzeby, podejmuje właściwe środki.
5. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przestrzega zasad dobrej praktyki w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w odniesieniu do weterynaryjnych produktów leczniczych.
6. Komisja przyjmuje, w drodze aktów wykonawczych, niezbędne środki dotyczące dobrej praktyki w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w odniesieniu do weterynaryjnych produktów leczniczych, a także formatu i treści pełnego opisu systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii oraz jego streszczenia. Te akty wykonawcze przyjmuje się zgodnie z procedurą sprawdzającą, o której mowa w art. 145 ust. 2.
7. Jeżeli posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zleca wykonywanie zadań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii stronie trzeciej, wszelkie takie uzgodnienia przedstawia się szczegółowo w pełnym opisie systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.
8. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wyznacza co najmniej jedną osobę wykwalifikowaną odpowiedzialną za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii do wykonywania zadań, o których mowa w art. 78. Te osoby wykwalifikowane zamieszkują na stałe i prowadzą działalność w Unii oraz posiadają odpowiednie kwalifikacje i pozostają stale do dyspozycji posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Tylko jedna taka osoba wykwalifikowana jest wyznaczana w odniesieniu do każdego pełnego opisu systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.
9. Wykonywanie przez osobę wykwalifikowaną odpowiedzialną za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii zadań, o których mowa w ust. 8 niniejszego artykułu, może zostać zlecone stronie trzeciej na warunkach określonych w tym ustępie. W takich przypadkach takie uzgodnienia szczegółowo określa się w umowie i zawiera w pełnym opisie systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

▼B

10. W razie potrzeby oraz na podstawie oceny danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przekazuje bez zbędnej zwłoki wnioski o wprowadzenie zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zgodnie z art. 62.

11. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie dokonuje publicznego ogłoszenia informacji dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii związanych ze swoimi weterynaryjnymi produktami leczniczymi bez uprzedniego lub jednoczesnego powiadomienia o swoich zamiarach właściwego organu, który wydał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, lub, w stosownym przypadku, Agencji.

Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zapewnia, aby takie publiczne ogłoszenie odbywało się w sposób obiektywny i niewprowadzający w błąd.

*Artykuł 78***Osoba wykwalifikowana odpowiedzialna za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii**

1. Osoba wykwalifikowana odpowiedzialna za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii, o której mowa w art. 77 ust. 8, zapewnia wykonanie następujących zadań:

- a) opracowanie i utrzymywanie pełnego opisu systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii;
- b) przydzielanie numerów referencyjnych do pełnego opisu systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii oraz zgłaszanie tego numeru referencyjnego do bazy danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dla każdego produktu;
- c) powiadamianie właściwych organów i, w stosownych przypadkach, Agencji o miejscu prowadzenia działalności;
- d) opracowywanie i utrzymywanie systemu zapewniającego gromadzenie i rejestrowanie zgłoszeń wszelkich podejrzewanych zdarzeń niepożądanych otrzymywanych przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w celu zagwarantowania dostępu do nich co najmniej w jednym miejscu w Unii;
- e) sporządzanie sprawozdań dotyczących podejrzewanych zdarzeń niepożądanych, o których mowa w art. 76 ust. 2, w razie potrzeby ich ocena oraz ich rejestrowanie w bazie danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii;
- f) zapewnianie, aby na wnioski właściwych organów lub Agencji o przekazywanie dodatkowych informacji wymaganych do przeprowadzenia oceny stosunku korzyści do ryzyka w odniesieniu do weterynaryjnego produktu leczniczego uzyskiwano pełną i szybką odpowiedź;
- g) przekazywanie właściwym organom lub, w stosownych przypadkach, Agencji wszelkich innych informacji istotnych przy wykrywaniu zmian w stosunku korzyści do ryzyka w odniesieniu do weterynaryjnego produktu leczniczego wraz z odpowiednimi informacjami dotyczącymi badań w zakresie nadzoru po wprowadzeniu do obrotu;
- h) stosowanie procedury zarządzania sygnałami, o której mowa w art. 81, i zapewnianie, aby wszelkie ustalenia dotyczące wypełniania obowiązków, o których mowa w art. 77 ust. 4, zostały wprowadzone w życie;
- i) monitorowanie systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii i zapewnianie, by w razie potrzeby został przygotowany i wdrożony odpowiedni plan działań zapobiegawczych lub naprawczych, w razie potrzeby z zapewnieniem zmian w pełnym opisie systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii;

▼B

- j) zapewnianie, by wszyscy pracownicy posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zaangażowani w działania związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii otrzymywali szkolenie ustawiczne;
- k) zgłaszanie właściwym organom i Agencji wszelkich środków regulacyjnych wprowadzanych w państwie trzecim i związanych z danymi dotyczącymi nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, w ciągu 21 dni od otrzymania takich informacji.

2. Osoba wykwalifikowana” o której mowa w art. 77 ust. 8, jest punktem kontaktowym dla posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w zakresie inspekcji w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

*Artykuł 79***Obowiązki właściwych organów i Agencji w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii**

1. Właściwe organy ustanawiają procedury niezbędne do oceny rezultatów i wyników procedury zarządzania sygnałami zarejestrowanych w bazie danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii zgodnie z art. 81 ust. 2, jak również podejrzewanych zdarzeń niepożądanych, które zostały im zgłoszone, rozważają opcje zarządzania ryzykiem i wprowadzają wszelkie odpowiednie środki, o których mowa w art. 129, 130 i 134 w odniesieniu do pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.
2. Właściwe organy mogą ustanowić szczególne wymogi w stosunku do lekarzy weterynarii i innych pracowników służby zdrowia w zakresie zgłaszania podejrzewanych zdarzeń niepożądanych. Agencja może organizować spotkania lub sieć grup lekarzy weterynarii lub innych pracowników służby zdrowia, jeżeli istnieje szczególna potrzeba gromadzenia, zestawiania lub analizowania szczególnych danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.
3. Właściwe organy i Agencja podają do publicznej wiadomości wszelkie istotne informacje na temat zdarzeń niepożądanych dotyczących stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego. Odbywa się to w odpowiednim terminie za pośrednictwem wszelkich publicznie dostępnych środków komunikacji, z uprzednim lub jednoczesnym powiadomieniem posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.
4. Właściwe organy sprawdzają w drodze kontroli i inspekcji, o których mowa w art. 123 i 126, czy posiadacze pozwoleń na dopuszczenie do obrotu spełniają wymogi dotyczące nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii określone w niniejszej sekcji.
5. Agencja określa niezbędne procedury w celu dokonywania oceny zgłoszonych jej podejrzewanych zdarzeń niepożądanych dotyczących weterynaryjnych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w procedurze scentralizowanej oraz zaleca Komisji środki zarządzania ryzykiem. Komisja wprowadza wszelkie odpowiednie środki, o których mowa w art. 129, 130 i 134, w odniesieniu do pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.
6. Właściwy organ lub, w stosownych przypadkach, Agencja mogą w każdej chwili zwrócić się do posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu z żądaniem przedłożenia kopii pełnego opisu systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedkłada tę kopię najpóźniej w terminie siedmiu dni od daty otrzymania żądania.

*Artykuł 80***Delegowanie zadań przez właściwy organ**

1. Właściwy organ może delegować każde spośród powierzonych mu zadań, o których mowa w art. 79, właściwemu organowi w innym państwie członkowskim, pod warunkiem że państwo to wyrazi zgodę na piśmie.
2. Właściwy organ delegujący powiadamia Komisję, Agencję i inne właściwe organy o delegowaniu, o którym mowa w ust. 1, oraz podaje tę informację do wiadomości publicznej.

*Artykuł 81***Procedura zarządzania sygnałami**

1. Posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przeprowadzają procedurę zarządzania sygnałami w odniesieniu do swoich weterynaryjnych produktów leczniczych, biorąc pod uwagę, w razie potrzeby, dane dotyczące sprzedaży oraz inne istotne dane dotyczące nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, których znajomości można racjonalnie oczekiwać i które mogą być przydatne w tej procedurze zarządzania sygnałami. Dane te mogą obejmować informacje naukowe zebrane w wyniku przeglądów literatury naukowej.

2. W przypadku gdy w wyniku procedury zarządzania sygnałami zostanie stwierdzona zmiana stosunku korzyści do ryzyka lub nowe ryzyko, posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu bezzwłocznie i nie później niż w terminie 30 dni powiadamiają o tym właściwe organy lub, w stosownych przypadkach, Agencję, oraz podejmują niezbędne działania zgodnie z art. 77 ust. 10.

Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu rejestruje w bazie danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii przynajmniej raz do roku wszystkie rezultaty i wyniki procedury zarządzania sygnałami, w tym wnioski dotyczące stosunku korzyści do ryzyka oraz, w stosownych przypadkach, odesłania do odpowiedniej literatury naukowej.

W przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych, o których mowa w art. 42 ust. 2 lit. c), posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu rejestruje w bazie danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wszystkie rezultaty i wyniki procedury zarządzania sygnałami, w tym wnioski dotyczące stosunku korzyści do ryzyka oraz, w stosownych przypadkach, odesłania do odpowiedniej literatury naukowej zgodnie z częstotliwością określoną w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.

3. Właściwe organy i Agencja mogą zdecydować o przeprowadzeniu ukierunkowanej procedury zarządzania sygnałami dla danego weterynaryjnego produktu leczniczego lub grupy weterynaryjnych produktów leczniczych.

4. Do celu ust. 3 Agencja i grupa koordynacyjna dzielą się zadaniami związanymi z ukierunkowaną procedurą zarządzania sygnałami i wspólnie wybierają dla każdego weterynaryjnego produktu leczniczego lub grupy weterynaryjnych produktów leczniczych właściwy organ lub Agencję jako instytucję odpowiedzialną za taką ukierunkowaną procedurę zarządzania sygnałami („organ prowadzący”).

▼B

5. Dokonując wyboru organu prowadzącego Agencja i grupa koordynacyjna uwzględniają sprawiedliwy podział zadań i unikają powielania prac.
6. Jeżeli właściwe organy lub, w stosownych przypadkach, Komisja uznają, że konieczne są działania następne, podejmują odpowiednie środki, o których mowa w art. 129, 130 i 134.

Sekcja 6**Przekazanie sprawy do wyjaśnienia w interesie Unii***Artykuł 82***Zakres przekazania sprawy do wyjaśnienia w interesie Unii**

1. W przypadkach dotyczących interesów Unii, a w szczególności w trosce o ochronę zdrowia publicznego, zdrowia zwierząt lub środowiska w związku z jakością, bezpieczeństwem lub skutecznością weterynaryjnych produktów leczniczych, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, co najmniej jeden właściwy organ w co najmniej jednym państwie członkowskim lub Komisja może zgłosić swoje obawy Agencji w celu zastosowania procedury określonej w art. 83. Należy wyraźnie wskazać przedmiot sprawy.
2. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, zainteresowany właściwy organ lub Komisja powiadamiają o tym odpowiednio pozostałe zainteresowane strony.
3. Właściwe organy w państwach członkowskich i posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przekazują Agencji, na jej wniosek, wszystkie dostępne informacje związane z przekazaniem sprawy do wyjaśnienia w interesie Unii.
4. Agencja może ograniczyć przekazanie sprawy do wyjaśnienia w interesie Unii do określonych części warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

*Artykuł 83***Procedura przekazania sprawy do wyjaśnienia w interesie Unii**

1. Agencja publikuje na swojej stronie internetowej informację o przekazaniu sprawy dokonany zgodnie z art. 84 i zaprasza zainteresowane strony do przekazywania uwag.
2. Agencja zwraca się do Komitetu, o którym mowa w art. 139, z wnioskiem o rozpatrzenie przekazanej sprawy. Komitet wydaje uzasadnioną opinię w ciągu 120 dni od skierowania do niego danej sprawy. Komitet może wydłużyć ten okres maksymalnie o 60 dni, uwzględniając opinie zainteresowanych posiadaczy pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.
3. Przed wydaniem opinii Komitet zapewnia zainteresowanym posiadaczom pozwolenia na dopuszczenie do obrotu możliwość przedstawienia wyjaśnień w określonym terminie. Komitet może zawiesić ograniczenie czasowe, o którym mowa w ust. 2, aby pozwolić zainteresowanym posiadaczom pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na przygotowanie wyjaśnień.
4. W celu rozpatrzenia sprawy Komitet wyznacza jednego ze swoich członków na stanowisko sprawozdawcy. Komitet może powołać niezależnych ekspertów, którzy mają doradzać w konkretnych kwestiach. Przy powoływaniu takich ekspertów Komitet określa ich zadania oraz termin ukończenia ich zadań.

▼B

5. W ciągu 15 dni od przyjęcia przez Komitet opinii Agencja przekazuje opinię Komitetu państwom członkowskim, Komisji i zainteresowanym posiadaczom pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, wraz ze sprawozdaniem oceniającym dotyczącym jednego lub większej liczby weterynaryjnych produktów leczniczych oraz uzasadnieniem swojego stanowiska.

6. W ciągu 15 dni od otrzymania opinii Komitetu posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu może powiadomić Agencję na piśmie o swoim zamiarze wystąpienia z wnioskiem o ponowne przeanalizowanie tej opinii. W takim przypadku posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przesyła Agencji szczegółowe uzasadnienie wniosku o ponowne przeanalizowanie opinii w ciągu 60 dni od jej otrzymania.

7. W ciągu 60 dni od otrzymania wniosku, o którym mowa w ust. 6, Komitet ponownie analizuje swoją opinię. Uzasadnienie sformułowanych wniosków załącza się do sprawozdania oceniającego, o którym mowa w ust. 5.

*Artykuł 84***Decyzja wydana w następstwie przekazania sprawy do wyjaśnienia w interesie Unii**

1. W ciągu 15 dni od otrzymania opinii, o której mowa w art. 83 ust. 5, i z zastrzeżeniem procedur, o których mowa w art. 83 ust. 6 i 7, Komisja sporządza projekt decyzji. W przypadku gdy projekt decyzji nie jest zgodny z opinią Agencji, Komisja przedstawia również, w załączniku do tego projektu decyzji, szczegółowe wyjaśnienie powodów występowania różnic.

2. Komisja przekazuje projekt decyzji państwom członkowskim.

3. Komisja, w drodze aktów wykonawczych, podejmuje decyzję dotyczącą przekazania sprawy do wyjaśnienia w interesie Unii. Te akty wykonawcze przyjmuje się zgodnie z procedurą sprawdzającą, o której mowa w art. 145 ust. 2. O ile nie stwierdzono inaczej w powiadomieniu o przekazaniu sprawy zgodnie z art. 82, decyzja Komisji ma zastosowanie do weterynaryjnych produktów leczniczych będących przedmiotem przekazania sprawy.

4. W przypadku gdy weterynaryjne produkty lecznicze będące przedmiotem przekazania sprawy dopuszczono do obrotu zgodnie z procedurą krajową, procedurą wzajemnego uznawania lub procedurą zdecentralizowaną, decyzja Komisji, o której mowa w ust. 3, jest kierowana do wszystkich państw członkowskich i przekazywana, do wiadomości, zainteresowanym posiadaczom pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

5. Właściwe organy i zainteresowani posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu podejmują wszelkie niezbędne działania w odniesieniu do pozwoleń na dopuszczenie do obrotu weterynaryjnych produktów leczniczych objętych decyzją, aby zapewnić zgodność z decyzją Komisji, o której mowa w ust. 3 niniejszego artykułu, w ciągu 30 dni od jej przekazania, chyba że w decyzji tej przewiduje się inny termin. Działanie takie obejmuje, w stosownych przypadkach, zwrócenie się do posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu o przedłożenie wniosku o wprowadzenie zmiany, o którym mowa w art. 62 ust. 1.

6. W przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w procedurze scentralizowanej, będących przedmiotem przekazania sprawy, Komisja przesyła swoją decyzję, o której mowa w ust. 3, posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, a także przekazuje ją państwom członkowskim.

7. Weterynaryjne produkty lecznicze dopuszczone do obrotu w procedurze krajowej, które były przedmiotem przekazania sprawy, są przekazywane do procedury wzajemnego uznawania.



ROZDZIAŁ V

HOMEOPATYCZNE WETERYNARYJNE PRODUKTY LECZNICZE

Artykuł 85

Homeopatyczne weterynaryjne produkty lecznicze

1. Homeopatyczne weterynaryjne produkty lecznicze, które spełniają warunki określone w art. 86, rejestruje się zgodnie z art. 87.
2. Homeopatyczne weterynaryjne produkty lecznicze, które nie spełniają warunków określonych w art. 86, podlegają art. 5.

Artykuł 86

Rejestracja homeopatycznych weterynaryjnych produktów leczniczych

1. Procedurze rejestracji podlega homeopatyczny weterynaryjny produkt leczniczy, który spełnia wszystkie poniższe warunki:
 - a) podaje się go drogą opisaną w *Farmakopei Europejskiej* lub, w razie jej braku, przez farmakopee używane oficjalnie w państwach członkowskich;
 - b) ma on wystarczający stopień rozcieńczenia w celu zagwarantowania jego bezpieczeństwa i nie może zawierać więcej niż jedną na 10 000 jednostek nalewki macierzystej;
 - c) na oznakowaniu jego opakowania ani w dotyczących go informacjach nie widnieje żadne wskazanie lecznicze.
2. Państwa członkowskie mogą ustanowić procedury rejestracji homeopatycznych weterynaryjnych produktów leczniczych w uzupełnieniu procedur ustanowionych w niniejszym rozdziale.

Artykuł 87

Stosowanie i procedura rejestracji homeopatycznych weterynaryjnych produktów leczniczych

1. Do wniosku o rejestrację homeopatycznego weterynaryjnego produktu leczniczego dołącza się następujące dokumenty:
 - a) nazwa naukowa lub inna nazwa podana w farmakopei homeopatycznego preparatu wyjściowego lub homeopatycznych preparatów wyjściowych, wraz z określeniem drogi podania, postaci farmaceutycznej oraz stopnia rozcieńczenia, które mają być zarejestrowane;
 - b) dokumentacja opisująca sposób uzyskania i kontrolowania homeopatycznego preparatu wyjściowego lub homeopatycznych preparatów wyjściowych z uzasadnieniem ich homeopatycznego zastosowania w oparciu o odpowiednią bibliografię; w przypadku homeopatycznych weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających substancje biologiczne, opis podjętych środków w celu zapewnienia braku występowania patogenów;
 - c) dokumentacja wytwarzania i kontroli każdej postaci farmaceutycznej oraz opis metod rozcieńczania i potencjonowania;
 - d) pozwolenie na wytwarzanie przedmiotowych homeopatycznych weterynaryjnych produktów leczniczych;

▼B

- e) kopie wszelkich rejestracji uzyskanych w odniesieniu do tych samych homeopatycznych weterynaryjnych produktów leczniczych w innych państwach członkowskich;
 - f) tekst, jaki ma widnieć na ulotce dołączonej do opakowania, na opakowaniu zewnętrznym i na opakowaniu bezpośrednim rejestrowanego homeopatycznego weterynaryjnego produktu leczniczego;
 - g) dane dotyczące stabilności homeopatycznego weterynaryjnego produktu leczniczego;
 - h) w przypadku homeopatycznych weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych dla gatunków zwierząt, od których lub z których pozyskuje się żywność, substancjami czynnymi muszą być substancje farmakologicznie czynne dozwolone zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 470/2009 i aktami przyjętymi na jego podstawie.
2. Wniosek o rejestrację może obejmować serię homeopatycznych weterynaryjnych produktów leczniczych o tej samej postaci farmaceutycznej i pochodzących z tego samego homeopatycznego preparatu wyjściowego lub tych samych homeopatycznych preparatów wyjściowych.
3. Właściwy organ może określić warunki, na jakich można udostępnić dany zarejestrowany homeopatyczny weterynaryjny produkt leczniczy.
4. Procedura rejestracji homeopatycznego weterynaryjnego produktu leczniczego musi zostać zakończona w ciągu 90 dni od złożenia ważnego wniosku.
5. Posiadacz wpisu do rejestru homeopatycznych weterynaryjnych produktów leczniczych ma te same obowiązki co posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, na z zastrzeżeniem art. 2 ust. 5.
6. Rejestracji homeopatycznego weterynaryjnego produktu leczniczego dokonuje się wyłącznie w odniesieniu do wnioskodawcy mającego siedzibę w Unii. Wymóg posiadania siedziby w Unii ma również zastosowanie do posiadaczy wpisu do rejestru.

*ROZDZIAŁ VI***WYTWARZANIE, PRZYWÓZ I WYWÓZ***Artykuł 88***Pozwolenia na wytwarzanie**

1. Pozwolenia na wytwarzanie wymaga się do celów wykonywania następujących czynności:
- a) wytwarzanie weterynaryjnych produktów leczniczych, nawet jeżeli są one przeznaczone wyłącznie do wywozu;
 - b) uczestnictwo w jakiegokolwiek części procesu wytwarzania weterynaryjnego produktu leczniczego lub doprowadzania weterynaryjnego produktu leczniczego do jego ostatecznej postaci, w tym uczestniczenie w przetwarzaniu, składaniu, pakowaniu i przepakowywaniu, oznakowaniu opakowania i ponownym oznakowaniu opakowania przechowywaniu, sterylizacji, badaniu lub uwalnianiu tego produktu w celu dostarczania w ramach tego procesu; lub
 - c) przywóz weterynaryjnych produktów leczniczych.
2. Niezależnie od przepisów ust. 1 niniejszego artykułu państwa członkowskie mogą zdecydować, że pozwolenia na wytwarzanie nie wymaga się w przypadku przygotowywania, rozdzielania, zmian opakowania lub prezentacji weterynaryjnych produktów leczniczych, jeżeli procesy te są prowadzone jedynie do celów bezpośredniej sprzedaży detalicznej zgodnie z art. 103 i 104.

▼B

3. W przypadku gdy stosuje się ust. 2, ulotka dołączona do opakowania towarzyszy każdej podzielonej części oraz wyraźnie wskazany jest numer i data ważności partii.
4. Właściwe organy rejestrują wydawane przez siebie pozwolenia na wytwarzanie w bazie danych dotyczących wytwarzania i dystrybucji hurtowej ustanowionej zgodnie z art. 91.
5. Pozwolenia na wytwarzanie są ważne w całej Unii.

*Artykuł 89***Wniosek o pozwolenie na wytwarzanie**

1. Wniosek o pozwolenie na wytwarzanie składa się do właściwego organu w państwie członkowskim, w którym znajduje się miejsce wytwarzania.
2. Wniosek o pozwolenie na wytwarzanie zawiera co najmniej następujące informacje:
 - a) weterynaryjne produkty lecznicze, które mają być wytwarzane lub przywożone;
 - b) imię i nazwisko lub firmę oraz stały adres lub siedzibę statutową wnioskodawcy;
 - c) postacie farmaceutyczne, które mają być wytwarzane lub przywożone;
 - d) szczegóły dotyczące miejsca wytwarzania, w którym weterynaryjne produkty lecznicze mają być wytwarzane lub przywożone;
 - e) oświadczenie stwierdzające, że wnioskodawca spełnia wymogi określone w art. 93 i 97.

*Artykuł 90***Procedura wydawania pozwoleń na wytwarzanie**

1. Przed wydaniem pozwolenia na wytwarzanie właściwy organ przeprowadza inspekcję miejsca wytwarzania.
2. Właściwy organ może zobowiązać wnioskodawcę do przedłożenia dalszych informacji oprócz informacji zawartych we wniosku na podstawie art. 89. Jeżeli właściwy organ skorzysta z tego uprawnienia, termin, o którym mowa w ust. 4 niniejszego artykułu, ulega zawieszeniu lub uchyleniu do momentu dostarczenia przez wnioskodawcę wymaganych dodatkowych danych.
3. Pozwolenie na wytwarzanie obejmuje wyłącznie miejsce wytwarzania oraz postacie farmaceutyczne określone we wniosku, o którym mowa w art. 89.
4. Państwa członkowskie określają procedury wydawania pozwoleń na wytwarzanie lub odmowy ich wydania. Procedury takie nie mogą trwać dłużej niż 90 dni od otrzymania przez właściwy organ wniosku o pozwolenie na wytwarzanie.
5. Pozwolenie na wytwarzanie można wydać warunkowo z zastrzeżeniem wymogu podjęcia przez wnioskodawcę działań lub wprowadzenia szczególnych procedur w określonym terminie. W przypadku gdy pozwolenie na wytwarzanie zostało wydane warunkowo, zostaje ono zawieszone lub cofnięte, jeżeli wymogi te nie są spełnione.



Artykuł 91

Baza danych dotyczących wytwarzania i dystrybucji hurtowej

1. Agencja tworzy i utrzymuje unijną bazę danych dotyczących wytwarzania, przywozu i dystrybucji hurtowej („baza danych dotyczących wytwarzania i dystrybucji hurtowej”).
2. Baza danych dotyczących wytwarzania i dystrybucji hurtowej zawiera informacje dotyczące wydawania, zawieszania lub cofania przez właściwe organy pozwoleń na wytwarzanie, pozwoleń na dystrybucję hurtową, certyfikatów dobrej praktyki wytwarzania oraz rejestracji producentów, importerów i dystrybutorów substancji czynnych.
3. Właściwe organy rejestrują w bazie danych dotyczących wytwarzania i dystrybucji hurtowej informacje na temat pozwoleń na wytwarzanie i dystrybucję hurtową i certyfikatów wydawanych zgodnie z art. 90, 94 i 100 wraz z informacjami na temat importerów, producentów i dystrybutorów substancji czynnych zarejestrowanych zgodnie z art. 95.
4. Agencja opracowuje, we współpracy z państwami członkowskimi i Komisją, specyfikację funkcjonalną, włącznie z formatem elektronicznego przekazywania danych, na potrzeby bazy danych dotyczących wytwarzania i dystrybucji hurtowej.
5. Agencja zapewnia, aby informacje zgłaszane do bazy danych dotyczących wytwarzania i dystrybucji hurtowej były zestawiane i dostępne oraz aby informacje te były przekazywane.
6. Właściwe organy mają pełny dostęp do bazy danych dotyczących wytwarzania i dystrybucji hurtowej.
7. Ogół społeczeństwa ma dostęp do informacji zawartych w bazie danych dotyczących wytwarzania i dystrybucji hurtowej, z wyłączeniem możliwości zmieniania zawartych w niej informacji.

Artykuł 92

Wnioski o zmianę pozwolenia na wytwarzanie

1. Jeżeli posiadacz pozwolenia na wytwarzanie wystąpi z wnioskiem o zmianę tego pozwolenia na wytwarzanie, procedura rozpatrzenia takiego wniosku nie przekracza 30 dni od daty jego otrzymania przez właściwy organ. W uzasadnionych przypadkach, w tym gdy konieczna jest inspekcja, właściwy organ może wydłużyć ten okres do 90 dni.
2. Wniosek, o którym mowa w ust. 1, zawiera opis zmiany będącej przedmiotem tego wniosku.
3. W terminie, o którym mowa w ust. 1, właściwy organ może zobowiązać posiadacza pozwolenia na wytwarzanie do dostarczenia dodatkowych informacji w ustalonym terminie i może postanowić o przeprowadzeniu inspekcji. Procedurę zawiesza się do czasu dostarczenia wspomnianych informacji uzupełniających.
4. Właściwy organ dokonuje oceny wniosku, o którym mowa w ust. 1, powiadamia posiadacza pozwolenia na wytwarzanie o wynikach oceny i, w stosownych przypadkach, zmienia pozwolenie na wytwarzanie oraz w razie potrzeby aktualizuje bazę danych dotyczących wytwarzania i dystrybucji hurtowej.



Artykuł 93

Obowiązki posiadacza pozwolenia na wytwarzanie

1. Posiadacz pozwolenia na wytwarzanie:
 - a) dysponuje odpowiednimi i wystarczającymi pomieszczeniami, wyposażeniem technicznym i urządzeniami do badań na potrzeby działalności określonej w jego pozwoleniu na wytwarzanie;
 - b) ma do swojej dyspozycji usługi przynajmniej jednej osoby wykwalifikowanej, o której mowa w art. 97, i zapewnia zgodność działania tej osoby wykwalifikowanej z tym artykułem;
 - c) umożliwia osobie wykwalifikowanej, o której mowa w art. 97, wykonywanie swoich obowiązków, w szczególności poprzez zapewnienie dostępu do wszystkich niezbędnych dokumentów i pomieszczeń oraz poprzez udostępnienie jej niezbędnego wyposażenia technicznego i urządzeń do badań;
 - d) powiadamia właściwy organ z wyprzedzeniem co najmniej 30 dni przed zastąpieniem osoby wykwalifikowanej, o której mowa w art. 97, lub – jeżeli powiadomienie z wyprzedzeniem nie jest możliwe ze względu na nieoczekiwany charakter zastąpienia – informuje niezwłocznie właściwy organ;
 - e) ma do swojej dyspozycji usługi pracowników spełniających wymogi prawne obowiązujące w odpowiednim państwie członkowskim w odniesieniu do zarówno do wytwarzania, jak i kontroli;
 - f) w każdej chwili zapewnia przedstawicielom właściwego organu dostęp do swoich pomieszczeń;
 - g) prowadzi szczegółową dokumentację wszystkich dostarczanych przez posiadacza pozwolenia na wytwarzanie weterynaryjnych produktów leczniczych, zgodnie z art. 96, oraz zachowuje próbki z każdej serii;
 - h) dostarcza weterynaryjne produkty lecznicze wyłącznie dystrybutorom hurtowym weterynaryjnych produktów leczniczych;
 - i) niezwłocznie informuje właściwy organ i posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jeżeli posiadacz pozwolenia na wytwarzanie uzyskał informacje, że weterynaryjne produkty lecznicze objęte zakresem jego pozwolenia na wytwarzanie zostały sfałszowane lub podejrzewa się, że zostały sfałszowane, niezależnie od tego, czy te weterynaryjne produkty lecznicze były dystrybuowane w ramach legalnego łańcucha dystrybucji, czy też nielegalnie, w tym sprzedawane nielegalnie w ramach usług społeczeństwa informacyjnego;
 - j) przestrzega zasad dobrej praktyki wytwarzania weterynaryjnych produktów leczniczych oraz stosuje jako materiały wyjściowe wyłącznie substancje czynne, które zostały wytworzone zgodnie z zasadami dobrej praktyki wytwarzania w odniesieniu do substancji czynnych i były dystrybuowane zgodnie z dobrą praktyką dystrybucji substancji czynnych;
 - k) sprawdza, czy każdy producent, dystrybutor i importer w Unii, od którego posiadacz pozwolenia na wytwarzanie otrzymuje substancje czynne, jest zarejestrowany przez właściwy organ państwa członkowskiego, w którym ma siedzibę dany producent, dystrybutor i importer, zgodnie z art. 95;
 - l) przeprowadza, na podstawie oceny ryzyka, kontrole producentów, dystrybutorów i importerów, od których posiadacz pozwolenia na wytwarzanie otrzymuje substancje czynne.

▼B

2. Komisja przyjmuje w drodze aktów wykonawczych środki dotyczące dobrej praktyki wytwarzania weterynaryjnych produktów leczniczych i substancji czynnych stosowanych jako materiały wyjściowe, o których mowa w ust. 1 lit. j) niniejszego artykułu. Te akty wykonawcze przyjmuje się zgodnie z procedurą sprawdzającą, o której mowa w art. 145 ust. 2.

*Artykuł 94***Certyfikaty dobrej praktyki wytwarzania**

1. W terminie 90 dni od inspekcji właściwy organ wydaje producentowi certyfikat dobrej praktyki wytwarzania dla danego miejsca wytwarzania, jeżeli w wyniku inspekcji stwierdzono, że dany producent spełnia wymogi ustanowione w niniejszym rozporządzeniu oraz w akcie wykonawczym, o którym mowa w art. 93 ust. 2.

2. Jeżeli w wyniku inspekcji, o której mowa w ust. 1 niniejszego artykułu, stwierdzono, że producent nie przestrzega zasad dobrej praktyki wytwarzania, informację taką wprowadza się do bazy danych dotyczących wytwarzania i dystrybucji, o której mowa w art. 91.

3. Wnioski sformułowane w następstwie inspekcji producenta zachowują ważność w całej Unii.

4. Bez uszczerbku dla umów, jakie mogły zostać zawarte między Unią a państwem trzecim, właściwy organ, Komisja lub Agencja mogą zażądać od producenta mającego siedzibę w państwie trzecim, by poddał się inspekcji, o której mowa w ust. 1.

5. Importerzy weterynaryjnych produktów leczniczych zapewniają, aby zanim produkty te zostaną dostarczone do Unii, producent mający siedzibę w państwie trzecim posiadał certyfikat dobrej praktyki wytwarzania wydany przez właściwy organ lub, jeżeli państwo trzecie jest stroną umowy zawartej między Unią a państwem trzecim, równoważne potwierdzenie.

*Artykuł 95***Importerzy, producenci i dystrybutorzy substancji czynnych mający siedzibę w Unii**

1. Importerzy, producenci i dystrybutorzy substancji czynnych stosowanych jako materiały wyjściowe w weterynaryjnych produktach leczniczych, którzy mają siedzibę w Unii, rejestrują swoją działalność we właściwym organie państwa członkowskiego, w którym mają siedzibę, i przestrzegają odpowiednio zasad dobrej praktyki wytwarzania lub dobrej praktyki dystrybucji.

2. Formularz rejestracyjny na potrzeby rejestracji działalności we właściwym organie zawiera co najmniej następujące informacje:

- a) imię i nazwisko lub firmę oraz stały adres lub siedzibę statutową;
- b) substancje czynne, które mają być przywożone, wytwarzane lub dystrybuowane;
- c) szczegółowe dane dotyczące pomieszczeń i wyposażenia technicznego.

▼B

3. Importerzy, producenci i dystrybutorzy substancji czynnych, o których mowa w ust. 1, przedkładają właściwemu organowi formularz rejestracyjny co najmniej 60 dni przed planowanym rozpoczęciem działalności. Importerzy, producenci i dystrybutorzy substancji czynnych, którzy działają przed dniem 28 stycznia 2022 r., przedkładają właściwemu organowi formularz rejestracyjny do dnia 29 marca 2022 r.

4. W oparciu o ocenę ryzyka właściwy organ może podjąć decyzję o przeprowadzeniu inspekcji. Jeżeli w terminie 60 dni od otrzymania formularza rejestracyjnego właściwy organ powiadomi o tym, że zostanie przeprowadzona inspekcja, działalność nie może zostać rozpoczęta do czasu powiadomienia wnioskodawcy przez właściwy organ, że może on rozpocząć działalność. W takim przypadku właściwy organ przeprowadza inspekcję i przekazuje importerom, producentom i dystrybutorom substancji czynnych, o których mowa w ust. 1, wyniki tej inspekcji w terminie 60 dni od powiadomienia o swoim zamiarze przeprowadzenia inspekcji. Jeżeli w terminie 60 dni od otrzymania formularza rejestracyjnego właściwy organ nie powiadomił o tym, że zostanie przeprowadzona inspekcja, działalność może zostać rozpoczęta.

5. Importerzy, producenci i dystrybutorzy substancji czynnych, o których mowa w ust. 1, przekazują właściwemu organowi raz w roku wykaz zmian, które wystąpiły w zakresie informacji dostarczonych w formularzu rejestracyjnym. Wszelkie zmiany, które mogą mieć wpływ na jakość lub bezpieczeństwo wytwarzanych, przywożonych lub dystrybuowanych substancji czynnych, muszą zostać przekazane niezwłocznie.

6. Właściwe organy wprowadzają informacje przekazane zgodnie z ust. 2 niniejszego artykułu i z art. 132 do bazy danych dotyczących produkcji i dystrybucji hurtowej, o której mowa w art. 91.

7. Niniejszy artykuł stosuje się z zastrzeżeniem art. 94.

8. Komisja przyjmuje w drodze aktów wykonawczych środki dotyczące dobrej praktyki dystrybucji substancji czynnych stosowanych jako materiały wyjściowe w weterynaryjnych produktach leczniczych. Te akty wykonawcze przyjmuje się zgodnie z procedurą sprawdzającą, o której mowa w art. 145 ust. 2.

*Artykuł 96***Prowadzenie dokumentacji**

1. Posiadacz pozwolenia na wytwarzanie rejestruje – w odniesieniu do wszystkich dostarczanych przez siebie weterynaryjnych produktów leczniczych – następujące informacje:

- a) datę transakcji;
- b) nazwę weterynaryjnego produktu leczniczego oraz, w stosownych przypadkach, numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jak również postać farmaceutyczną i moc;
- c) dostarczoną ilość;
- d) imię i nazwisko lub firmę oraz stały adres lub siedzibę statutową odbiorcy;
- e) numer serii;
- f) datę ważności.

▼B

2. Dokumentacja, o której mowa w ust. 1, jest dostępna do wglądu właściwych organów przez okres jednego roku od daty ważności danej serii lub co najmniej pięć lat od daty rejestracji, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy.

*Artykuł 97***Osoba wykwalifikowana odpowiedzialna za wytwarzanie i zwolnienie serii**

1. Posiadacz pozwolenia na wytwarzanie ma stale do swojej dyspozycji usługi przynajmniej jednej osoby wykwalifikowanej spełniającej warunki określone w niniejszym artykule oraz odpowiedzialnej w szczególności za wykonywanie obowiązków określonych w niniejszym artykule;

2. Osoba wykwalifikowana, o której mowa w ust. 1, posiada dyplom ukończenia studiów wyższych w co najmniej jednej z następujących dyscyplin naukowych: farmacja, medycyna, weterynaria, chemia, chemia i technologia farmaceutyczna lub biologia.

3. Osoba wykwalifikowana, o której mowa w ust. 1, posiada co najmniej dwuletnie doświadczenie praktyczne, w przynajmniej jednym przedsiębiorstwie posiadającym pozwolenie na wytwarzanie, w dziedzinie zapewniania jakości produktów leczniczych, analizy jakościowej produktów leczniczych, analizy ilościowej substancji czynnych oraz kontroli niezbędnych do zapewnienia jakości weterynaryjnych produktów leczniczych.

Okres doświadczenia praktycznego wymagany w akapicie pierwszym może zostać skrócony o jeden rok, jeżeli studia uniwersyteckie trwają co najmniej pięć lat, oraz o półtora roku, jeżeli studia uniwersyteckie trwają co najmniej sześć lat.

4. Jeżeli posiadacz pozwolenia na wytwarzanie jest osobą fizyczną, może przyjąć na siebie odpowiedzialność, o której mowa w ust. 1, o ile sam spełnia warunki, o których mowa w ust. 2 i 3.

5. Właściwy organ może ustanowić odpowiednie procedury administracyjne w celu sprawdzenia, czy osoba wykwalifikowana, o której mowa w ust. 1, spełnia warunki, o których mowa w ust. 2 i 3.

6. Osoba wykwalifikowana, o której mowa w ust. 1, zapewnia, aby każdą serię danego weterynaryjnego produktu leczniczego wytworzono zgodnie z wymogami dobrej praktyki wytwarzania i poddano badaniom zgodnie z warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Ta osoba wykwalifikowana sporządza w tym celu sprawozdanie kontrolne. Takie sprawozdania kontrolne są ważne w całej Unii.

7. W przypadku przywozu weterynaryjnych produktów leczniczych osoba wykwalifikowana, o której mowa w ust. 1, zapewnia, aby każdą przywiezioną serię produkcyjną poddano pełnej analizie jakościowej i ilościowej w Unii przynajmniej w odniesieniu do wszystkich substancji czynnych oraz wszelkim innym badaniom koniecznym do zapewnienia jakości weterynaryjnych produktów leczniczych w zakresie wymogów pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, oraz aby serię tę wytworzono zgodnie z wymogami dobrej praktyki wytwarzania.

▼B

8. Osoba wykwalifikowana, o której mowa w ust. 1, prowadzi dokumentację w odniesieniu do każdej zwalnianej serii produkcyjnej. Dokumentacja ta jest aktualizowana na bieżąco w miarę prowadzenia działalności i pozostaje do dyspozycji właściwego organu przez okres jednego roku od daty ważności danej serii lub co najmniej pięć lat od rejestracji, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy.

9. Jeżeli weterynaryjne produkty lecznicze wytwarzane w Unii są wywożone, a następnie przywożone z powrotem do Unii z państwa trzeciego, zastosowanie ma ust. 6.

10. Jeżeli weterynaryjne produkty lecznicze są przywożone z państw trzecich, z którymi Unia dokonała ustaleń dotyczących stosowania norm dobrej praktyki wytwarzania co najmniej równorzędnych z normami określonymi zgodnie z art. 93 ust. 2 oraz jeżeli wykazano, że badania, o których mowa w ust. 6 niniejszego artykułu, przeprowadzono w państwie wywozu, osoba wykwalifikowana może sporządzić sprawozdanie kontrolne, o którym mowa w ust. 6 niniejszego artykułu, bez przeprowadzania niezbędnych testów, o których mowa w ust. 7 niniejszego artykułu, chyba że właściwy organ państwa członkowskiego przywozu postanowi inaczej.

*Artykuł 98***Zaświadczenia dotyczące weterynaryjnych produktów leczniczych**

1. Na wniosek producenta lub eksportera weterynaryjnych produktów leczniczych lub na wniosek organów państwa trzeciego przywozu właściwy organ lub Agencja wydaje zaświadczenie, że:

- a) producent posiada pozwolenie na wytwarzanie;
- b) producent posiada certyfikat dobrej praktyki wytwarzania, o którym mowa w art. 94; lub
- c) dany weterynaryjny produkt leczniczy otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w tym państwie członkowskim lub, w przypadku wniosku skierowanego do Agencji, uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w procedurze scentralizowanej.

2. Przy wydawaniu takich zaświadczeń właściwy organ lub, w stosownych przypadkach, Agencja uwzględnia odpowiednie obowiązujące uzgodnienia administracyjne dotyczące treści i formatu takich zaświadczeń.

*ROZDZIAŁ VII***DOSTARCZANIE I STOSOWANIE****Sekcja 1****Dystrybucja hurtowa***Artykuł 99***Pozwolenia na dystrybucję hurtową**

1. Dystrybucja hurtowa weterynaryjnych produktów leczniczych podlega wymogowi posiadania pozwolenia na dystrybucję hurtową.

2. Posiadacze pozwolenia na dystrybucję hurtową muszą mieć siedzibę w Unii.

▼B

3. Pozwolenia na dystrybucję hurtową są ważne w całej Unii.
4. Państwa członkowskie mogą zdecydować, że dostarczanie małych ilości weterynaryjnych produktów leczniczych przez osobę prowadzącą handel detaliczny drugiej takiej osobie w tym samym państwie członkowskim nie podlega wymogowi posiadania pozwolenia na dystrybucję hurtową.
5. Na zasadzie odstępstwa od ust. 1 posiadacz pozwolenia na wytwarzanie nie ma obowiązku posiadania pozwolenia na dystrybucję hurtową dla weterynaryjnych produktów leczniczych objętych pozwoleniem na wytwarzanie.
6. Komisja przyjmuje w drodze aktów wykonawczych środki dotyczące dobrej praktyki dystrybucji weterynaryjnych produktów leczniczych. Te akty wykonawcze przyjmuje się zgodnie z procedurą sprawdzającą, o której mowa w art. 145 ust. 2.

*Artykuł 100***Wniosek o pozwolenie na dystrybucję hurtową i procedura wydawania tych pozwoleń**

1. Wniosek o pozwolenie na dystrybucję hurtową składa się do właściwego organu w państwie członkowskim, w którym znajduje się zakład lub zakłady danego hurtownika.
2. Wnioskodawca wykazuje we wniosku, że spełnia następujące wymogi:
 - a) wnioskodawca ma do swojej dyspozycji pracowników o odpowiednich kompetencjach technicznych, a w szczególności co najmniej jedną osobę wyznaczoną jako osobą odpowiedzialną, spełniającą warunki przewidziane w prawie krajowym;
 - b) wnioskodawca posiada odpowiednie i wystarczające pomieszczenia spełniające ustanowione przez odpowiednie państwo członkowskie wymogi w zakresie przechowywania i postępowania z weterynaryjnymi produktami leczniczymi;
 - c) wnioskodawca posiada plan działania gwarantujący skuteczne wykonanie wszelkich operacji wycofania z obrotu lub wycofania z używania zarządzonych przez właściwe organy lub Komisję bądź podjętych we współpracy z producentem danego weterynaryjnego produktu leczniczego lub posiadaczem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu tego produktu;
 - d) wnioskodawca posiada odpowiedni system prowadzenia dokumentacji, zapewniający zgodność z wymogami, o których mowa w art. 101;
 - e) wnioskodawca posiada oświadczenie stwierdzające, że spełnia wymogi, o których mowa w art. 101.
3. Państwa członkowskie określają procedury dotyczące wydawania, odmowy wydania, zawieszania, cofania lub zmieniania pozwoleń na dystrybucję hurtową.
4. Procedury, o których mowa w ust. 3, nie mogą przekraczać 90 dni począwszy od, w stosownych przypadkach, daty otrzymania wniosku przez właściwy organ zgodnie z prawem krajowym.
5. Właściwy organ:
 - a) powiadamia wnioskodawcę o wynikach oceny;

▼B

- b) wydaje pozwolenie na dystrybucję hurtową, odmawia jego wydania lub zmienia je; oraz
- c) wprowadza odpowiednie informacje na temat pozwolenia do bazy danych dotyczących wytwarzania i dystrybucji hurtowej, o której mowa w art. 91.

*Artykuł 101***Obowiązki hurtowników**

1. Hurtownicy otrzymują weterynaryjne produkty lecznicze wyłącznie od posiadaczy pozwolenia na wytwarzanie lub od innych posiadaczy pozwolenia na dystrybucję hurtową.
2. Hurtownik dostarcza weterynaryjne produkty lecznicze wyłącznie osobom uprawnionym do prowadzenia działalności detalicznej w danym państwie członkowskim zgodnie z art. 103 ust. 1, innym hurtownikom weterynaryjnych produktów leczniczych oraz innym osobom lub podmiotom zgodnie z prawem krajowym.
3. Posiadacz pozwolenia na dystrybucję hurtową ma stale do swojej dyspozycji usługi co najmniej jednej osoby odpowiedzialnej za dystrybucję hurtową.
4. Hurtownicy zapewniają, w granicach swojej odpowiedzialności, odpowiednie i ciągłe dostawy weterynaryjnego produktu leczniczego osobom uprawnionym do dostarczania zgodnie z art. 103 ust. 1, tak aby zrealizować potrzeby w zakresie zdrowia zwierząt w odpowiednim państwie członkowskim.
5. Hurtownik jest zobowiązany do stosowania dobrej praktyki dystrybucji weterynaryjnych produktów leczniczych, o których mowa w art. 99 ust. 6.
6. Hurtownicy informują niezwłocznie właściwy organ i, w stosownych przypadkach, posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, o otrzymywanych przez nich lub oferowanych im weterynaryjnych produktach leczniczych, które według ich wiedzy lub podejrzeń zostały sfalszowane.
7. Hurtownik prowadzi szczegółową dokumentację, zawierającą w odniesieniu do każdej transakcji co najmniej następujące informacje:
 - a) datę transakcji;
 - b) nazwę weterynaryjnego produktu leczniczego, w tym, w stosownych przypadkach, postać farmaceutyczną i moc;
 - c) numer serii;
 - d) termin ważności weterynaryjnego produktu leczniczego;
 - e) otrzymaną lub dostarczoną ilość, z podaniem wielkości opakowania i liczby opakowań;

▼B

f) imię i nazwisko lub firmę oraz stały adres lub siedzibę statutową dostawcy w przypadku kupna lub nazwę i adres odbiorcy w przypadku sprzedaży.

8. Co najmniej raz w roku posiadacz pozwolenia na dystrybucję hurtową przeprowadza szczegółową kontrolę zapasów i porównuje udokumentowane przychodzące i wychodzące dostawy weterynaryjnych produktów leczniczych z aktualnie posiadanymi zapasami weterynaryjnych produktów leczniczych. Wszystkie wykryte rozbieżności muszą być dokumentowane. Dokumentację tę udostępnia się przez pięć lat do wglądu właściwych organów.

*Artykuł 102***Handel równoległy weterynaryjnymi produktami leczniczymi**

1. Do celów handlu równoległego weterynaryjnymi produktami leczniczymi hurtownik zapewnia, aby weterynaryjny produkt leczniczy, który zamierza uzyskać z jednego państwa członkowskiego („państwo członkowskie pochodzenia”) i dystrybuować w innym państwie członkowskim („państwo członkowskie przeznaczenia”), miał wspólne pochodzenie z weterynaryjnym produktem leczniczym już dopuszczonym do obrotu w państwie członkowskim przeznaczenia. Uznaje się, że weterynaryjne produkty lecznicze mają wspólne pochodzenie, jeżeli spełniają wszystkie następujące warunki:

- a) mają taki sam skład jakościowy i ilościowy pod względem substancji czynnych i pomocniczych;
- b) mają taką samą postać farmaceutyczną;
- c) posiadają te same informacje kliniczne i, w stosownych przypadkach, okres karencji; oraz
- d) zostały wytworzone przez tego samego producenta lub przez producenta działającego na podstawie licencji według tej samej formuły.

2. Weterynaryjny produkt leczniczy uzyskany z państwa członkowskiego pochodzenia musi być zgodny z oznakowaniem opakowania i wymogami językowymi państwa członkowskiego przeznaczenia.

3. Właściwe organy określają procedury administracyjne w odniesieniu do handlu równoległego weterynaryjnymi produktami leczniczymi oraz procedurę administracyjną dotyczącą zatwierdzenia wniosku o handel równoległy takimi produktami.

4. Właściwe organy państwa członkowskiego przeznaczenia podają do publicznej wiadomości, w bazie danych produktów, o której mowa w art. 55, wykaz weterynaryjnych produktów leczniczych, które są przedmiotem handlu równoległego w tym państwie członkowskim.

5. Hurtownik, który nie jest posiadaczem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, powiadamia posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz właściwy organ państwa członkowskiego pochodzenia o zamiarze prowadzenia równoległego handlu weterynaryjnym produktem leczniczym w państwie członkowskim przeznaczenia.

6. Każdy hurtownik zamierzający prowadzić handel równoległy weterynaryjnym produktem leczniczym w państwie członkowskim przeznaczenia spełnia co najmniej następujące obowiązki:

- a) składa deklarację właściwemu organowi w państwie członkowskim przeznaczenia i podejmuje odpowiednie środki w celu zapewnienia, aby hurtownik w państwie członkowskim pochodzenia informował go o wszelkich problemach związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii;

▼B

- b) powiadamia posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w państwie członkowskim przeznaczenia o weterynaryjnym produkcie leczniczym, który ma być uzyskany z państwa członkowskiego pochodzenia i wprowadzony do obrotu w państwie członkowskim przeznaczenia przynajmniej na miesiąc przed przedłożeniem właściwemu organowi wniosku o handel równoległy tym weterynaryjnym produktem leczniczym;
 - c) składa pisemne oświadczenie właściwemu organowi państwa członkowskiego przeznaczenia, że posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w państwie członkowskim przeznaczenia został powiadomiony zgodnie z lit. b), wraz z kopią takiego powiadomienia;
 - d) nie prowadzi obrotu weterynaryjnym produktem leczniczym, który został wycofany z używania w państwie członkowskim pochodzenia lub państwie członkowskim przeznaczenia z przyczyn dotyczących jakości, bezpieczeństwa lub skuteczności;
 - e) gromadzi informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych i zgłasza je posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dotyczącego weterynaryjnego produktu leczniczego będącego przedmiotem handlu równoległego.
7. Do wykazu, o którym mowa w ust. 4, w odniesieniu do wszystkich weterynaryjnych produktów leczniczych, dołącza się następujące informacje:
- a) nazwę weterynaryjnego produktu leczniczego;
 - b) substancję czynną;
 - c) postać farmaceutyczną;
 - d) klasyfikację weterynaryjnego produktu leczniczego w państwie członkowskim przeznaczenia;
 - e) numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu weterynaryjnego produktu leczniczego w państwie członkowskim, z którego został on uzyskany;
 - f) numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu weterynaryjnego produktu leczniczego w państwie członkowskim przeznaczenia;
 - g) imię i nazwisko lub firmę oraz stały adres lub siedzibę statutową hurtownika w państwie członkowskim pochodzenia oraz hurtownika w państwie członkowskim przeznaczenia.
8. Niniejszego artykułu nie stosuje się do weterynaryjnych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w procedurze scentralizowanej.

Sekcja 2**Sprzedaż detaliczna***Artykuł 103***Sprzedaż detaliczna weterynaryjnych produktów leczniczych i prowadzenie dokumentacji**

1. Przepisy dotyczące sprzedaży detalicznej weterynaryjnych produktów leczniczych określa prawo krajowe, o ile niniejsze rozporządzenie nie stanowi inaczej.
2. Bez uszczerbku dla art. 99 ust. 4 osoby prowadzące handel detaliczny weterynaryjnymi produktami leczniczymi mogą uzyskiwać weterynaryjne produkty lecznicze jedynie od posiadaczy pozwolenia na dystrybucję hurtową.
3. Osoby prowadzące handel detaliczny weterynaryjnymi produktami leczniczymi prowadzą szczegółową dokumentację w odniesieniu do każdej transakcji dotyczącej weterynaryjnych produktów leczniczych wydawanych na receptę weterynaryjną zgodnie z art. 34, obejmującą następujące informacje:

▼B

- a) datę transakcji;
- b) nazwę weterynaryjnego produktu leczniczego, w tym, w stosownych przypadkach, postać farmaceutyczną i moc;
- c) numer serii;
- d) otrzymaną lub dostarczoną ilość;
- e) imię i nazwisko lub firmę i stały adres lub siedzibę statutową dostawcy w przypadku kupna lub nazwę i adres odbiorcy w przypadku sprzedaży;
- f) imię i nazwisko oraz dane kontaktowe lekarza weterynarii wystawiającego receptę oraz, w stosownym przypadku, kopię recepty weterynaryjnej;
- g) numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

4. Jeżeli państwa członkowskie uznają to za konieczne, mogą wymagać od osób prowadzących handel detaliczny prowadzenia szczegółowej dokumentacji w odniesieniu do każdej transakcji dotyczącej weterynaryjnych produktów leczniczych wydawanych bez recepty weterynaryjnej.

5. Przynajmniej raz w roku osoba prowadząca handel detaliczny przeprowadza szczegółową kontrolę zapasów i porównuje udokumentowane przychodzące i wychodzące dostawy weterynaryjnych produktów leczniczych z aktualnie posiadanymi zapasami weterynaryjnych produktów leczniczych. Wszystkie wykryte rozbieżności muszą być dokumentowane. Wyniki szczegółowej kontroli oraz dokumentację, o której mowa w ust. 3 niniejszego artykułu, udostępnia się przez pięć lat do wglądu właściwych organów zgodnie z art. 123.

6. Państwa członkowskie mogą określić warunki uzasadnione względami ochrony zdrowia publicznego i zdrowia zwierząt lub środowiska w odniesieniu do handlu detalicznego weterynaryjnymi produktami leczniczymi na ich terytorium, o ile warunki te są zgodne z prawem Unii, są proporcjonalne i niedyskryminujące.

Artykuł 104

Sprzedaż detaliczna weterynaryjnych produktów leczniczych na odległość

1. Osoby uprawnione do dostarczania weterynaryjnych produktów leczniczych zgodnie z art. 103 ust. 1 niniejszego rozporządzenia mogą oferować weterynaryjne produkty lecznicze w drodze usług społeczeństwa informacyjnego w rozumieniu dyrektywy (UE) 2015/1535 Parlamentu Europejskiego i Rady ⁽⁷⁾ osobom fizycznym lub prawnym mającym siedzibę w Unii, pod warunkiem że te weterynaryjne produkty lecznicze nie są wydawane na receptę weterynaryjną zgodnie z art. 34 niniejszego rozporządzenia oraz są zgodne z niniejszym rozporządzeniem oraz z mającym zastosowanie prawem państwa członkowskiego, w którym te produkty weterynaryjne są przedmiotem handlu detalicznego.

⁽⁷⁾ Dyrektywa (UE) 2015/1535 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 9 września 2015 r. ustanawiająca procedurę udzielania informacji w dziedzinie przepisów technicznych oraz zasad dotyczących usług społeczeństwa informacyjnego (Dz.U. L 241 z 17.9.2015, s. 1).

▼B

2. Na zasadzie odstępstwa od ust. 1 niniejszego artykułu państwa członkowskie mogą zezwolić osobom uprawnionym do dostarczania weterynaryjnych produktów leczniczych zgodnie z art. 103 ust. 1 na oferowanie weterynaryjnych produktów leczniczych wydawanych na receptę weterynaryjną na podstawie art. 34 w drodze usług społeczeństwa informacyjnego, pod warunkiem że to państwo członkowskie zapewniło bezpieczny system dla takich dostaw. Zezwolenia takie są udzielane wyłącznie osobom mającym siedzibę na ich terytorium, a dostawa ma miejsce wyłącznie na terytorium tego państwa członkowskiego.

3. Państwo członkowskie, o którym mowa w ust. 2, zapewnia wprowadzenie dostosowanych środków gwarantujących przestrzeganie wymogów dotyczących recepty weterynaryjnej w odniesieniu do dostaw w drodze usług społeczeństwa informacyjnego, a także powiadamia Komisję i inne państwa członkowskie, jeżeli korzysta z odstępstwa, o którym mowa w ust. 2, oraz w razie potrzeby współpracuje z Komisją i innymi państwami członkowskimi w celu uniknięcia niezamierzonych skutków takich dostaw. Państwa członkowskie ustanawiają przepisy dotyczące odpowiednich kar w celu zapewnienia przestrzegania przyjętych przepisów krajowych, w tym przepisów dotyczących wycofywania takich zezwoleń.

4. Osoby i działania, o których mowa w ust. 1 i 2 niniejszego artykułu, podlegają kontrolom, o których mowa w art. 123, ze strony właściwego organu państwa członkowskiego, w którym osoba prowadząca handel detaliczny ma swoją siedzibę.

5. Oprócz wymogów dotyczących informacji określonych w art. 6 dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2000/31/WE⁽⁸⁾ osoby prowadzące handel detaliczny oferujące weterynaryjne produkty lecznicze w drodze usług społeczeństwa informacyjnego dostarczają co najmniej następujące informacje:

- a) dane kontaktowe właściwego organu państwa członkowskiego, w którym osoba prowadząca handel detaliczny oferująca weterynaryjne produkty lecznicze ma swoją siedzibę;
- b) hiperłącze do strony internetowej państwa członkowskiego siedziby przedsiębiorstwa utworzonej zgodnie z ust. 8 niniejszego artykułu;
- c) wspólne logo ustanowione zgodnie z ust. 6 niniejszego artykułu, które musi być umieszczone w widocznym miejscu w każdej zakładce strony internetowej dotyczącej ofert sprzedaży na odległość weterynaryjnych produktów leczniczych oraz zawierać hiperłącze do wpisu danej osoby prowadzącej handel detaliczny w wykazie uprawnionych osób prowadzących handel detaliczny, o którym mowa a ust. 8 lit. c) niniejszego artykułu.

6. Komisja ustanawia wspólne logo zgodnie z art. 7, które jest rozpoznawalne w całej Unii, umożliwiając ustalenie państwa członkowskiego, w którym osoba oferująca weterynaryjne produkty lecznicze w sprzedaży na odległość ma swoją siedzibę. Logo musi być umieszczone w sposób widoczny na stronach internetowych oferujących weterynaryjne produkty lecznicze w sprzedaży na odległość.

7. Komisja przyjmuje, w drodze aktów wykonawczych, projekt wspólnego logo, o którym mowa w ust. 6 niniejszego artykułu. Te akty wykonawcze przyjmuje się zgodnie z procedurą sprawdzającą, o której mowa w art. 145 ust. 2.

⁽⁸⁾ Dyrektywa 2000/31/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 8 czerwca 2000 r. w sprawie niektórych aspektów prawnych usług społeczeństwa informacyjnego, w szczególności handlu elektronicznego w ramach rynku wewnętrznego („dyrektywa o handlu elektronicznym”) (Dz.U. L 178 z 17.7.2000, s. 1).

▼B

8. Każde państwo członkowskie tworzy stronę internetową dotyczącą sprzedaży weterynaryjnych produktów leczniczych na odległość, podając co najmniej następujące informacje:

- a) informacje na temat prawa krajowego mającego zastosowanie do oferowania weterynaryjnych produktów leczniczych w sprzedaży na odległość w drodze usług społeczeństwa informacyjnego, zgodnie z ust. 1 i 2, w tym informację o tym, że mogą istnieć różnice między państwami członkowskimi w zakresie klasyfikacji dostaw weterynaryjnych produktów leczniczych;
- b) informacje na temat wspólnego logo;
- c) wykaz osób prowadzących handel detaliczny mających siedzibę w państwie członkowskim, które są uprawnione do oferowania weterynaryjnych produktów leczniczych w sprzedaży na odległość w drodze usług społeczeństwa informacyjnego zgodnie z ust. 1 i 2 oraz adresy stron internetowych tych osób prowadzących handel detaliczny.

9. Agencja tworzy stronę internetową zawierającą informacje na temat wspólnego logo. Strona internetowa Agencji wyraźnie wskazuje, że strony internetowe państw członkowskich zawierają informacje na temat osób uprawnionych do oferowania weterynaryjnych produktów leczniczych w sprzedaży na odległość w drodze usług społeczeństwa informacyjnego w odpowiednim państwie członkowskim.

10. Państwa członkowskie mogą określić uzasadnione względami ochrony zdrowia publicznego warunki detalicznego dostarczania na ich terytorium weterynaryjnych produktów leczniczych oferowanych w sprzedaży na odległość w drodze usług społeczeństwa informacyjnego.

11. Strony internetowe utworzone przez państwa członkowskie muszą zawierać hiperłącze do strony internetowej Agencji utworzonej zgodnie z ust. 9.

Artykuł 105

Recepty weterynaryjne

1. Recepta weterynaryjna na przeciwdrobnoustrojowy produkt leczniczy do celu metafilaktyki wydawana jest jedynie po zdiagnozowaniu choroby zakaźnej przez lekarza weterynarii.

2. Lekarz weterynarii musi być w stanie przedstawić uzasadnienie wydania recepty weterynaryjnej na przeciwdrobnoustrojowe produkty lecznicze, w szczególności do celu metafilaktyki i profilaktyki.

3. Recepta weterynaryjna wydawana jest dopiero po przeprowadzeniu badania klinicznego lub innej właściwej oceny stanu zdrowia zwierzęcia lub grupy zwierząt przez lekarza weterynarii.

4. Na zasadzie odstępstwa od art. 4 pkt 33 i ust. 3 niniejszego artykułu państwo członkowskie może zezwolić, aby recepta weterynaryjna była wystawiana przez wykwalifikowaną osobę inną niż lekarz weterynarii, uprawnioną do tego zgodnie z prawem krajowym mającym zastosowanie w momencie wejścia w życie niniejszego rozporządzenia. Takie recepty są ważne tylko w tym państwie członkowskim i nie mogą one dotyczyć przeciwdrobnoustrojowych produktów leczniczych i innych weterynaryjnych produktów leczniczych w przypadku, gdy niezbędna jest diagnoza lekarza weterynarii.

Do recept weterynaryjnych wystawionych przez wykwalifikowaną osobę inną niż lekarz weterynarii stosuje się odpowiednio ust. 5, 6, 8, 9 i 11 niniejszego artykułu.

▼B

5. Recepta weterynaryjna musi zawierać co najmniej następujące elementy:

- a) identyfikację zwierzęcia lub grupy zwierząt, które mają zostać poddane leczeniu;
- b) pełne imię i nazwisko oraz dane kontaktowe właściciela lub posiadacza zwierzęcia;
- c) datę wydania;
- d) pełne imię i nazwisko oraz dane kontaktowe lekarza weterynarii, w tym numer prawa wykonywania zawodu, jeżeli jest dostępny;
- e) podpis lub równoważną formę identyfikacji elektronicznej lekarza weterynarii;
- f) nazwę przepisywanego produktu leczniczego, w tym substancji czynnych;
- g) postać farmaceutyczną i moc;
- h) przepisaną ilość lub liczbę opakowań, w tym wielkość opakowania;
- i) schemat dawek;
- j) w przypadku gatunków zwierząt, od których lub z których pozyskuje się żywność, okres karencji, nawet jeżeli jest to okres zerowy;
- k) wszelkie ostrzeżenia niezbędne do zapewnienia właściwego stosowania, w tym, w stosownych przypadkach, w celu zapewnienia rozsądnego stosowania środków przeciwdrobnoustrojowych;
- l) odpowiednie oświadczenie, w przypadku gdy dany produkt leczniczy jest przepisywany zgodnie z art. 112, 113 i 114;
- m) odpowiednie oświadczenie, w przypadku gdy dany produkt leczniczy jest przepisywany zgodnie z art. 107 ust. 3 i 4.

6. Przepisywana ilość produktów leczniczych jest ograniczona do ilości wymaganej do danego leczenia lub terapii. W odniesieniu do przeciwdrobnoustrojowych produktów leczniczych stosowanych w metafilaktyce lub profilaktyce, są one przepisywane jedynie na czas określony, obejmujący okres ryzyka.

7. Recepty weterynaryjne wystawione zgodnie z ust. 3 są uznawane w całej Unii.

8. Komisja może, w drodze aktów wykonawczych, określić wzór uwzględniający wymogi określone w ust. 5 niniejszego artykułu. Wzór ten udostępnia się również w wersji elektronicznej. Te akty wykonawcze przyjmuje się zgodnie z procedurą sprawdzającą, o której mowa w art. 145 ust. 2.

9. Przepisany produkt leczniczy jest wydawany zgodnie z mającym zastosowanie prawem krajowym.

10. Recepta weterynaryjna na przeciwdrobnoustrojowe produkty lecznicze jest ważna przez pięć dni od daty wystawienia.

11. Poza wymogami określonymi w niniejszym artykule państwa członkowskie mogą ustanawiać zasady dotyczące prowadzenia dokumentacji przez lekarzy weterynarii przy wystawianiu recept weterynaryjnych.

▼B

12. Niezależnie od art. 34 weterynaryjny produkt leczniczy sklasyfikowany na podstawie niniejszego artykułu jako produkt wydawany na receptę weterynaryjną może być podawany bez recepty weterynaryjnej osobiście przez lekarza weterynarii, o ile mające zastosowanie prawo krajowe nie stanowi inaczej. Lekarz weterynarii prowadzi dokumentację takich przypadków osobistego podawania bez recepty weterynaryjnej zgodnie z mającym zastosowanie prawem krajowym.

Sekcja 3**Stosowanie***Artykuł 106***Stosowanie produktów leczniczych**

1. Weterynaryjne produkty lecznicze stosuje się zgodnie z warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.
2. Stosowanie weterynaryjnych produktów leczniczych zgodnie z niniejszą sekcją nie narusza art. 46 i 47 rozporządzenia (UE) 2016/429.
3. Państwa członkowskie mogą ustanowić procedury, które uznają za konieczne w celu wdrożenia art. 110 - 114 i 116.
4. Państwa członkowskie mogą, w należycie uzasadnionych przypadkach, zdecydować, że dany weterynaryjny produkt leczniczy może być podawany wyłącznie przez lekarza weterynarii.
5. Inaktywowane immunologiczne weterynaryjne produkty lecznicze, o których mowa w art. 2 ust. 3, mogą być stosowane u zwierząt, o których mowa w tym przepisie, jedynie w wyjątkowych okolicznościach, zgodnie z receptą weterynaryjną, oraz jeżeli żaden immunologiczny weterynaryjny produkt leczniczy nie jest dopuszczony do obrotu dla docelowych gatunków zwierząt i wskazań.
6. Komisja przyjmuje akty delegowane, zgodnie z art. 147, w celu uzupełnienia niniejszego artykułu, w stosownych przypadkach, które ustanawiają przepisy dotyczące odpowiednich środków w celu zapewnienia skutecznego i bezpiecznego stosowania weterynaryjnych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu i przeznaczonych do podawania doustnego innymi drogami niż pasze lecznicze, takimi jak mieszanie wody do pojenia z weterynaryjnym produktem leczniczym lub ręczne mieszanie weterynaryjnego produktu leczniczego z paszą i podawanie przez posiadacza zwierząt zwierzętom, od których lub z których pozyskuje się żywność. Przyjmując te akty delegowane, Komisja uwzględnia porady naukowe Agencji.

*Artykuł 107***Stosowanie przeciwdrobnoustrojowych produktów leczniczych**

1. Przeciwdrobnoustrojowe produkty lecznicze nie mogą być stosowane rutynowo ani wykorzystywane w celu zrekompensowania niedostatecznej higieny, niewłaściwej hodowli zwierząt, braku opieki lub nieodpowiedniego zarządzania gospodarstwem rolnym.
2. Przeciwdrobnoustrojowe produkty lecznicze nie mogą być stosowane u zwierząt w celu wspierania wzrostu lub zwiększenia wydajności.

▼B

3. Przeciwdrobnoustrojowe produkty lecznicze nie mogą być stosowane profilaktycznie inaczej niż w wyjątkowych przypadkach u pojedynczych zwierząt lub u ograniczonej liczby zwierząt, gdy ryzyko zakażenia lub choroby zakaźnej jest bardzo wysokie, a konsekwencje mogą być poważne.

W takich przypadkach profilaktyczne stosowanie antybiotykowych produktów leczniczych ograniczone jest do podawania tych produktów wyłącznie indywidualnym zwierzętom, na warunkach określonych w akapicie pierwszym.

4. Przeciwdrobnoustrojowe produkty lecznicze mogą być stosowane metafilaktycznie jedynie wówczas, gdy ryzyko rozprzestrzenienia się zakażenia lub choroby zakaźnej w grupie zwierząt jest wysokie i nie ma innych odpowiednich rozwiązań alternatywnych. Państwa członkowskie mogą przedstawić wytyczne dotyczące takich innych odpowiednich rozwiązań alternatywnych oraz aktywnie wspierają opracowywanie i stosowanie wytycznych, które promują zrozumienie czynników ryzyka związanych z metafilaktyką i zawierają kryteria jej rozpoczęcia.

5. Produkty lecznicze zawierające określone środki przeciwdrobnoustrojowe, o których mowa w art. 37 ust. 5, nie mogą być stosowane zgodnie z art. 112, 113 i 114.

6. Komisja może, w drodze aktów wykonawczych oraz uwzględniając doradztwo naukowe Agencji, ustanowić wykaz środków przeciwdrobnoustrojowych, które:

- a) nie mogą być stosowane zgodnie z art. 112, 113 i 114; lub
- b) mogą być stosowane zgodnie z art. 112, 113 i 114 jedynie pod pewnymi warunkami.

Przyjmując te akty wykonawcze, Komisja uwzględnia następujące kryteria:

- a) ryzyko dla zdrowia zwierząt lub zdrowia publicznego, jeżeli dany środek przeciwdrobnoustrojowy jest stosowany zgodnie z art. 112, 113 i 114;
- b) ryzyko dla zdrowia zwierząt lub zdrowia publicznego w przypadku rozwoju oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe;
- c) dostępność innych możliwości leczenia zwierząt;
- d) dostępność innych metod leczenia ludzi środkami przeciwdrobnoustrojowymi;
- e) wpływ na akwakulturę i chów, jeżeli zwierzę, u którego występuje dany stan, nie będzie leczone.

Te akty wykonawcze przyjmuje się zgodnie z procedurą sprawdzającą, o której mowa w art. 145 ust. 2.

7. Państwo członkowskie może dodatkowo ograniczyć lub zakazać stosowania na swoim terytorium niektórych środków przeciwdrobnoustrojowych u zwierząt, jeżeli podawanie takich środków przeciwdrobnoustrojowych zwierzętom jest sprzeczne z realizacją krajowej polityki w zakresie rozsądnego stosowania środków przeciwdrobnoustrojowych.

8. Środki przyjęte przez państwa członkowskie na podstawie ust. 7 muszą być proporcjonalne i uzasadnione.

9. Państwo członkowskie powiadamia Komisję o każdym środku przyjętym na podstawie ust. 7.



Artykuł 108

Prowadzenie dokumentacji przez właścicieli i posiadaczy zwierząt, od których lub z których pozyskuje się żywność

1. Właściciele lub, jeśli zwierzęta nie są trzymane przez właścicieli, posiadacze zwierząt, od których lub z których pozyskuje się żywność, prowadzą dokumentację stosowanych przez nich produktów leczniczych i w stosownych przypadkach przechowują kopie recept weterynaryjnych.
2. Dokumentacja, o której mowa w ust. 1, obejmuje następujące dane:
 - a) datę pierwszego podania produktu leczniczego zwierzętom;
 - b) nazwę produktu leczniczego;
 - c) ilość podanego produktu leczniczego;
 - d) imię i nazwisko lub firmę oraz stały adres lub siedzibę statutową dostawcy;
 - e) dowód nabycia stosowanych przez nich produktów leczniczych;
 - f) identyfikację zwierzęcia lub grupy zwierząt poddawanych leczeniu;
 - g) w stosownych przypadkach imię i nazwisko oraz dane kontaktowe lekarza weterynarii wystawiającego receptę;
 - h) okres karencji, nawet jeśli jest to okres zerowy;
 - i) czas trwania leczenia.
3. Jeżeli informacje, które należy zawrzeć w dokumentacji zgodnie z ust. 2 niniejszego artykułu, są już zawarte na kopii recepty weterynaryjnej, w dokumentacji prowadzonej w gospodarstwie lub, w przypadku zwierząt z rodziny koniowatych, w unikalnym dożywotnim dokumencie identyfikacyjnym, o którym mowa w art. 8 ust. 4, nie muszą być one dokumentowane oddzielnie.
4. Państwa członkowskie mogą określić dodatkowe wymogi dotyczące prowadzenia dokumentacji przez właścicieli i posiadaczy zwierząt, od których lub z których pozyskuje się żywność.
5. Informacje zawarte w tej dokumentacji są dostępne do celów inspekcji prowadzonych przez właściwe organy zgodnie z art. 123 przez co najmniej pięć lat.

Artykuł 109

Obowiązki prowadzenia dokumentacji w odniesieniu do zwierząt z rodziny koniowatych

1. W celu uzupełnienia niniejszego rozporządzenia Komisja przyjmuje zgodnie z art. 147 akty delegowane w odniesieniu do treści i formatu informacji niezbędnych do stosowania art. 112 ust. 4 i art. 115 ust. 5 i które mają zostać zawarte w unikalnym dożywotnim dokumencie identyfikacyjnym, o którym mowa w art. 8 ust. 4.
2. Komisja określa, w drodze aktów wykonawczych, wzory formularzy służących do wprowadzania informacji niezbędnych do stosowania art. 112 ust. 4 i art. 115 ust. 5, które mają zostać zawarte w unikalnym dożywotnim dokumencie identyfikacyjnym, o którym mowa w art. 8 ust. 4. Te akty wykonawcze przyjmuje się zgodnie z procedurą sprawdzającą, o której mowa w art. 145 ust. 2.



Artykuł 110

Stosowanie immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych

1. Zgodnie z mającym zastosowanie prawem krajowym właściwe organy mogą zakazać wytwarzania, przywozu, dystrybucji, posiadania, sprzedaży, dostarczania lub stosowania immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych na swoim terytorium lub w jego części, w przypadku gdy spełniony został co najmniej jeden z poniższych warunków:

- a) podawanie produktu zwierzętom może zakłócać realizację krajowego programu diagnozy, kontroli lub likwidacji choroby zwierzęcej;
- b) podawanie produktu zwierzętom może powodować trudności w stwierdzeniu braku choroby żywych zwierząt lub zanieczyszczenie środków spożywczych lub innych produktów uzyskanych od leczonych zwierząt;
- c) szczepki czynników chorobotwórczych, do leczenia których produkt jest przeznaczony celem uzyskania odporności, zasadniczo nie występują na danym terytorium z uwagi na ich zasięg geograficzny.

2. Na zasadzie odstępstwa od art. 106 ust. 1 niniejszego rozporządzenia oraz w przypadku braku weterynaryjnego produktu leczniczego, o którym mowa w art. 116 niniejszego rozporządzenia, w przypadku wystąpienia ogniska choroby umieszczonej w wykazie, o którym mowa w art. 5 rozporządzenia (UE) 2016/429, lub nowo występującej choroby, o której mowa w art. 6 tego rozporządzenia, właściwy organ może zezwolić na stosowanie immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego niedopuszczonego do obrotu w Unii.

3. Na zasadzie odstępstwa od art. 106 ust. 1 niniejszego rozporządzenia, jeżeli immunologiczny weterynaryjny produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu, ale nie jest już dostępny w Unii dla choroby, która nie jest wymieniona w art. 5 ani 6 rozporządzenia (UE) 2016/429, ale pojawiła się właśnie w Unii, właściwy organ może w indywidualnym przypadku, w interesie zdrowia i dobrostanu zwierząt oraz zdrowia publicznego, zezwolić w indywidualnym przypadku na stosowanie immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego niedopuszczonego do obrotu w Unii.

4. Właściwe organy bezzwłocznie informują Komisję o zastosowaniu ust. 1, 2 i 3 oraz o warunkach, jakimi obwarowano wdrożenie tych ustępów.

5. Jeżeli zwierzę ma zostać wywiezione do państwa trzeciego i w związku z tym podlegać konkretnym wiążącym przepisom o wymaganiach zdrowotnych, obowiązującym w tym kraju trzecim, właściwy organ może zezwolić na zastosowanie, wyłącznie u danego zwierzęcia, immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego, który nie jest objęty pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu w odpowiednim państwie członkowskim, ale jest dopuszczony w państwie trzecim, do którego zwierzę ma zostać wywiezione.

Artykuł 111

Stosowanie weterynaryjnych produktów leczniczych przez lekarzy weterynarii świadczących usługi w innych państwach członkowskich

1. Lekarzowi weterynarii świadczącemu usługi w państwie członkowskim innym niż państwo członkowskie, w którym prowadzi on działalność (zwanym dalej „przyjmującym państwem członkowskim”) zezwala się na posiadanie i podawanie weterynaryjnych produktów leczniczych, które nie są dopuszczone do obrotu w przyjmującym państwie

▼B

członkowskim, zwierzętom lub grupom zwierząt, które pozostają pod opieką tego lekarza weterynarii, w niezbędnej ilości nieprzekraczającej wielkości wymaganej do leczenia przepisanej przez lekarza weterynarii, o ile zostaną spełnione następujące warunki:

- a) pozwolenie na dopuszczenie do obrotu weterynaryjnego produktu leczniczego, który ma zostać podany zwierzętom, zostało wydane przez właściwe organy państwa członkowskiego, w którym dany lekarz weterynarii prowadzi działalność, lub przez Komisję;
- b) dane weterynaryjne produkty lecznicze są transportowane przez lekarza weterynarii w oryginalnych opakowaniach;
- c) lekarz weterynarii postępuje zgodnie z dobrą praktyką weterynaryjną stosowaną w przyjmującym państwie członkowskim;
- d) lekarz weterynarii wyznacza okres karencji określony na oznakowaniu opakowania lub w ulotce dołączanej do opakowania stosowanego weterynaryjnego produktu leczniczego;
- e) lekarz weterynarii nie sprzedaje żadnego weterynaryjnego produktu leczniczego właścicielowi ani posiadaczowi zwierząt leczonych w przyjmującym państwie członkowskim, chyba że jest to dozwolone na podstawie przepisów przyjmującego państwa członkowskiego.

2. Ust. 1 nie ma zastosowania do immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych, z wyjątkiem toksyn i surowic.

Artykuł 112

Stosowanie produktów leczniczych w sposób nieuwzględniony w warunkach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w przypadku gatunków zwierząt niesłużących do produkcji żywności

1. Na zasadzie odstępstwa od art. 106 ust. 1, jeżeli w państwie członkowskim nie istnieje żaden dopuszczony do obrotu weterynaryjny produkt leczniczy stosowany dla danego objawu u gatunku zwierząt niesłużących do produkcji żywności, odpowiedzialny lekarz weterynarii może w drodze wyjątku, na swoją własną bezpośrednią odpowiedzialność, a w szczególności w celu uniknięcia spowodowania niedopuszczalnego cierpienia, leczyć chore zwierzęta, stosując następujący produkt leczniczy:

- a) weterynaryjny produkt leczniczy dopuszczony do obrotu na podstawie niniejszego rozporządzenia w odpowiednim państwie członkowskim lub w innym państwie członkowskim, przeznaczony do stosowania u tego samego gatunku zwierząt lub u innego gatunku zwierząt w przypadku tego samego lub innego objawu;
- b) jeżeli nie istnieje żaden weterynaryjny produkt leczniczy, o którym mowa w lit. a) niniejszego ustępu, produkt leczniczy stosowany u ludzi i dopuszczony do obrotu zgodnie z dyrektywą 2001/83/WE lub rozporządzeniem (WE) nr 726/2004;
- c) jeżeli nie istnieje żaden produkt leczniczy, o którym mowa w lit. a) lub b) niniejszego ustępu, weterynaryjny produkt leczniczy przygotowany doraźnie zgodnie ze wskazaniami zawartymi w receptce weterynaryjnej.

▼B

2. Z wyjątkiem przypadków dotyczących immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych, jeżeli nie ma dostępnych produktów leczniczych, o których mowa w ust. 1, odpowiedzialny lekarz weterynarii może w drodze wyjątku, na swoją bezpośrednią odpowiedzialność, w szczególności w celu uniknięcia spowodowania niedopuszczalnego cierpienia, leczyć zwierzę niesłużące do produkcji żywności za pomocą weterynaryjnego produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu w państwie trzecim dla tego samego gatunku zwierząt i tego samego objawu.

3. Lekarz weterynarii może podać produkt leczniczy osobiście lub zezwolić na to, na swoją własną odpowiedzialność, innej osobie, zgodnie z przepisami krajowymi.

4. Niniejszy artykuł ma również zastosowanie w przypadku leczenia przez lekarza weterynarii zwierząt z rodziny koniowatych, pod warunkiem że w unikalnym dożywotnim dokumencie identyfikacyjnym, o którym mowa w art. 8 ust. 4, określono, że zwierzę to nie jest przeznaczone na ubój w celu spożycia przez ludzi.

5. Niniejszy artykuł ma również zastosowanie w przypadku, gdy dopuszczony do obrotu weterynaryjny produkt leczniczy nie jest dostępny w odpowiednim państwie członkowskim.

Artykuł 113

Stosowanie produktów leczniczych w sposób nieuwzględniony w warunkach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w przypadku gatunków zwierząt lądowych, od których lub z których pozyskuje się żywność

1. Na zasadzie odstępstwa od art. 106 ust. 1, jeżeli w państwie członkowskim nie istnieje żaden dopuszczony do obrotu weterynaryjny produkt leczniczy stosowany dla danego objawu u gatunku zwierząt lądowych, od których lub z których pozyskuje się żywność, odpowiedzialny lekarz weterynarii może w drodze wyjątku, na swoją własną bezpośrednią odpowiedzialność, a w szczególności w celu uniknięcia spowodowania niedopuszczalnego cierpienia, leczyć chore zwierzęta, stosując następujący produkt leczniczy:

- a) weterynaryjny produkt leczniczy dopuszczony do obrotu na podstawie niniejszego rozporządzenia w odpowiednim państwie członkowskim lub w innym państwie członkowskim w celu stosowania go u tego samego lub innego gatunku zwierząt lądowych, od których lub z których pozyskuje się żywność, w przypadku tego samego lub innego objawu;
- b) jeżeli nie istnieje żaden weterynaryjny produkt leczniczy, o którym mowa w lit. a) niniejszego ustępu, weterynaryjny produkt leczniczy dopuszczony do obrotu na podstawie niniejszego rozporządzenia w odpowiednim państwie członkowskim w celu stosowania go u gatunku zwierząt niesłużących do produkcji żywności dla tego samego objawu;
- c) jeżeli nie istnieje żaden weterynaryjny produkt leczniczy, o którym mowa w lit. a) lub b) niniejszego ustępu, produkt leczniczy stosowany u ludzi i dopuszczony do obrotu zgodnie z dyrektywą 2001/83/WE lub rozporządzeniem (WE) nr 726/2004; lub
- d) jeżeli nie istnieje żaden produkt leczniczy, o którym mowa w lit. a), b) lub c) niniejszego ustępu, weterynaryjny produkt leczniczy przygotowany doraźnie zgodnie ze wskazaniami zawartymi w receptce weterynaryjnej.

2. Z wyjątkiem przypadków dotyczących immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych, jeżeli nie ma dostępnych produktów leczniczych, o których mowa w ust. 1, odpowiedzialny lekarz weterynarii może w drodze wyjątku, na swoją własną bezpośrednią odpowiedzialność, w szczególności w celu uniknięcia spowodowania niedopuszczalnego cierpienia, leczyć zwierzęta lądowe, od których lub z których pozyskuje się żywność, za pomocą weterynaryjnego produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu w państwie trzecim dla tego samego gatunku zwierząt i tego samego objawu.

▼B

3. Lekarz weterynarii może podać produkt leczniczy osobiście lub zezwolić na to, na swoją własną odpowiedzialność, innej osobie, zgodnie z przepisami krajowymi.
4. Substancje farmakologicznie czynne zawarte w produktach leczniczych stosowanych zgodnie z ust. 1 i 2 niniejszego artykułu są dozwolone zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 470/2009 i aktami przyjętymi na jego podstawie.
5. Niniejszy artykuł ma również zastosowanie w przypadku, gdy dopuszczony do obrotu weterynaryjny produkt leczniczy nie jest dostępny w odpowiednim państwie członkowskim.

*Artykuł 114***Stosowanie produktów leczniczych u gatunków zwierząt wodnych, od których lub z których pozyskuje się żywność**

1. Na zasadzie odstępstwa od art. 106 ust. 1, jeżeli w państwie członkowskim nie istnieje żaden dopuszczony do obrotu weterynaryjny produkt leczniczy stosowany dla danego objawu u gatunku zwierząt wodnych, od których lub z których pozyskuje się żywność, odpowiedzialny lekarz weterynarii może, na swoją własną bezpośrednią odpowiedzialność, a w szczególności w celu uniknięcia spowodowania niedopuszczalnego cierpienia, leczyć chore zwierzęta, stosując następujący produkt leczniczy:

- a) weterynaryjny produkt leczniczy dopuszczony do obrotu na podstawie niniejszego rozporządzenia w odpowiednim państwie członkowskim lub w innym państwie członkowskim w celu stosowania go u tego samego lub innego gatunku zwierząt wodnych, od których lub z których pozyskuje się żywność, w przypadku tego samego lub innego objawu;
- b) jeżeli nie istnieje żaden weterynaryjny produkt leczniczy, o którym mowa w lit. a) niniejszego ustępu, weterynaryjny produkt leczniczy dopuszczony do obrotu na podstawie niniejszego rozporządzenia w odpowiednim państwie członkowskim lub w innym państwie członkowskim w celu stosowania go u danego gatunku zwierząt lądowych, od których i z których pozyskuje się żywność, zawierający substancję obecną w wykazie ustanowionym zgodnie z ust. 3;
- c) jeżeli nie istnieje żaden weterynaryjny produkt leczniczy, o którym mowa w lit. a) lub b) niniejszego ustępu, produkt leczniczy stosowany u ludzi i dopuszczony do obrotu zgodnie z dyrektywą 2001/83/WE lub rozporządzeniem (WE) nr 726/2004 i zawierający substancje obecne w wykazie ustanowionym zgodnie z ust. 3 niniejszego artykułu; lub
- d) jeżeli nie istnieje żaden produkt leczniczy, o którym mowa w lit. a), b) lub c) niniejszego ustępu, weterynaryjny produkt leczniczy przygotowany doraźnie zgodnie ze wskazaniami zawartymi w receptce weterynaryjnej.

2. Na zasadzie odstępstwa od ust. 1 lit. b) i c), do momentu ustanowienia wykazu, o którym mowa w ust. 3, odpowiedzialny lekarz weterynarii może w drodze wyjątku, na swoją własną bezpośrednią odpowiedzialność, a w szczególności w celu uniknięcia spowodowania niedopuszczalnego cierpienia, leczyć zwierzęta należące do gatunku zwierząt wodnych, od których lub z których pozyskuje się żywność, znajdujące się w konkretnym gospodarstwie, stosując następujący produkt leczniczy:

- a) weterynaryjny produkt leczniczy dopuszczony do obrotu na podstawie niniejszego rozporządzenia w odpowiednim państwie członkowskim lub w innym państwie członkowskim do stosowania u gatunku zwierząt lądowych, od których lub z których pozyskuje się żywność;
- b) jeżeli nie istnieje żaden weterynaryjny produkt leczniczy, o którym mowa w lit. a) niniejszego ustępu, produkt leczniczy stosowany u ludzi i dopuszczony do obrotu zgodnie z dyrektywą 2001/83/WE lub rozporządzeniem (WE) nr 726/2004.

▼B

3. Komisja ustanawia, w drodze aktów wykonawczych, najpóźniej w ciągu pięciu lat od dnia 28 stycznia 2022 r., wykaz substancji stosowanych w weterynaryjnych produktach leczniczych dopuszczonych do obrotu w Unii w celu stosowania u gatunków zwierząt lądowych, od których lub z których pozyskuje się żywność, lub substancji zawartych w produkcie leczniczym stosowanym u ludzi i dopuszczonym do obrotu zgodnie z dyrektywą 2001/83/WE lub rozporządzeniem (WE) nr 726/2004, które mogą być stosowane u gatunków zwierząt wodnych, od których lub z których pozyskuje się żywność, zgodnie z ust. 1 niniejszego artykułu. Te akty wykonawcze przyjmuje się zgodnie z procedurą sprawdzającą, o której mowa w art. 145 ust. 2.

Przyjmując te akty wykonawcze, Komisja uwzględni następujące kryteria:

- a) ryzyko dla środowiska, jeżeli gatunki zwierząt wodnych, od których lub z których pozyskuje się żywność, są leczone tymi substancjami;
- b) wpływ na zdrowie zwierząt i zdrowie publiczne, jeżeli chore gatunki zwierząt wodnych, od których lub z których pozyskuje się żywność, nie mogą otrzymać środków przeciwdrobnoustrojowych wymienionych zgodnie z art. 107 ust. 6;
- c) dostępność lub brak dostępności innych produktów leczniczych, metod leczenia lub środków zapobiegania chorobom lub pewnym objawom u gatunków zwierząt wodnych, od których lub z których pozyskuje się żywność, lub leczenia tych chorób lub objawów.

4. Z wyjątkiem przypadków dotyczących immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych, jeżeli nie ma dostępnych produktów leczniczych, o których mowa w ust. 1 i 2, odpowiedzialny lekarz weterynarii może w drodze wyjątku, na swoją własną bezpośrednią odpowiedzialność, w szczególności w celu uniknięcia spowodowania niedopuszczalnego cierpienia, leczyć gatunki zwierząt wodnych, od których lub z których pozyskuje się żywność, za pomocą weterynaryjnego produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu w państwie trzecim dla tego samego gatunku i tego samego objawu.

5. Lekarz weterynarii może podać produkt leczniczy osobiście lub zezwolić na to, na swoją własną odpowiedzialność, innej osobie, zgodnie z przepisami krajowymi.

6. Substancje farmakologicznie czynne zawarte w produktach leczniczych stosowanych zgodnie z ust. 1, 2 i 4 niniejszego artykułu są dozwolone zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 470/2009 i aktami przyjętymi na jego podstawie.

7. Niniejszy artykuł ma również zastosowanie w przypadku, gdy dopuszczony do obrotu weterynaryjny produkt leczniczy nie jest dostępny w odpowiednim państwie członkowskim.

Artykuł 115

Okres karencji dotyczący produktów leczniczych stosowanych u gatunków zwierząt, od których lub z których pozyskuje się żywność, w sposób nieuwzględniony w warunkach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. Do celów art. 113 i 114, jeżeli w charakterystyce stosowanego produktu leczniczego nie określono okresu karencji w odniesieniu do przedmiotowego gatunku zwierząt, okres karencji ustala lekarz weterynarii według następujących kryteriów:

- a) w przypadku mięsa i podrobów ssaków, drobiu i hodowanego pachtwa łownego, od których lub z których pozyskuje się żywność, okres karencji nie może być krótszy niż:

▼B

- (i) najdłuższy okres karencji określony w charakterystyce danego produktu leczniczego przewidziany dla mięsa i podrobów pomnożony przez współczynnik 1,5;
 - (ii) 28 dni, jeżeli dany produkt leczniczy nie jest dopuszczony do stosowania u zwierząt, od których lub z których pozyskuje się żywność;
 - (iii) jeden dzień, jeżeli okres karencji danego produktu leczniczego wynosi zero, a produkt ten jest stosowany u innej rodziny zwierząt niż gatunek docelowy, na który wydano pozwolenie;
- b) w przypadku mleka zwierząt, których mleko jest przeznaczone do spożycia przez ludzi, okres karencji nie może być krótszy niż:
- (i) najdłuższy okres karencji dla mleka określony w charakterystyce danego produktu leczniczego przewidziany dla dowolnego gatunku zwierząt pomnożony przez współczynnik 1,5;
 - (ii) siedem dni, jeżeli dany produkt leczniczy nie jest dopuszczony do stosowania u zwierząt, których mleko jest przeznaczone do spożycia przez ludzi;
 - (iii) jeden dzień, jeżeli okres karencji danego produktu leczniczego wynosi zero;
- c) w przypadku jaj zwierząt, których jaja są przeznaczone do spożycia przez ludzi, okres karencji nie może być krótszy niż:
- (i) najdłuższy okres karencji dla jaj określony w charakterystyce danego produktu leczniczego przewidziany dla dowolnego gatunku zwierząt, pomnożony przez współczynnik 1,5;
 - (ii) 10 dni, jeżeli dany produkt nie jest dopuszczony do stosowania u zwierząt, których jaja są przeznaczone do spożycia przez ludzi;
- d) w przypadku gatunków zwierząt wodnych, których mięso jest przeznaczone do spożycia przez ludzi, okres karencji nie może być krótszy niż:
- (i) najdłuższy okres karencji określony w charakterystyce danego produktu leczniczego przewidziany dla jakiegokolwiek gatunku zwierząt wodnych pomnożony przez współczynnik 1,5 i wyrażony w stopniodniach;
 - (ii) jeżeli produkt leczniczy jest dopuszczony do stosowania u gatunków zwierząt lądowych, od których lub z których pozyskuje się żywność, najdłuższy okres karencji dla dowolnego gatunku zwierząt, od których lub z których pozyskuje się żywność, wskazany w charakterystyce produktu leczniczego pomnożony przez współczynnik 50 i wyrażony w stopniodniach, ale nieprzekraczający 500 stopniodni;
 - (iii) 500 stopniodni, jeżeli dany produkt leczniczy nie jest dopuszczony do stosowania u gatunków zwierząt, od których lub z których pozyskuje się żywność;
 - (iv) 25 stopniodni, jeśli najdłuższy okres karencji w przypadku jakichkolwiek gatunków zwierząt wynosi zero.

▼B

2. Jeżeli w wyniku obliczenia okresu karencji zgodnie z ust. 1 lit. a) ppkt (i), ust. 1 lit. b) ppkt (i), ust. 1 lit. c) ppkt (i) i ust. 1 lit. d) ppkt (i) i (ii) uzyskuje się ułamkową liczbę dni, okres karencji zaokrągla się w górę do najbliższej liczby dni.

3. Komisja przyjmuje akty delegowane zgodnie z art. 147 w celu zmiany niniejszego artykułu poprzez zmianę przepisów określonych w ust. 1 i 4 w świetle nowych dowodów naukowych.

4. W przypadku pszczoł lekarz weterynarii ustala odpowiedni okres karencji poprzez dokonanie oceny szczególnej sytuacji określonego ula lub określonych uli w odniesieniu do poszczególnych przypadków, a w szczególności ryzyko wystąpienia pozostałości w miodzie lub w innych środkach spożywczych zebranych z uli i przeznaczonych do spożycia przez ludzi.

5. Na zasadzie odstępstwa od art. 113 ust. 1 i 4 Komisja ustanawia, w drodze aktów wykonawczych, wykaz substancji, które są niezbędne w leczeniu zwierząt z rodziny koniowatych lub które przynoszą dodatkowe korzyści kliniczne w porównaniu z innymi możliwościami leczenia dostępnymi dla zwierząt z rodziny koniowatych i w przypadku których okres karencji dotyczący zwierząt z rodziny koniowatych wynosi sześć miesięcy. Te akty wykonawcze przyjmuje się zgodnie z procedurą sprawdzającą, o której mowa w art. 145 ust. 2.

*Artykuł 116***Stan zdrowia**

Na zasadzie odstępstwa od art. 106 ust. 1 właściwy organ może zezwolić na stosowanie na swoim terytorium weterynaryjnych produktów leczniczych niedopuszczonych do obrotu w tym państwie członkowskim, jeżeli wymaga tego sytuacja związana ze zdrowiem zwierząt lub zdrowiem publicznym, a obrót tymi weterynaryjnymi produktami leczniczymi jest dozwolony w innym państwie członkowskim.

*Artykuł 117***Zbieranie i usuwanie odpadów weterynaryjnych produktów leczniczych**

Państwa członkowskie zapewniają stosowanie odpowiednich systemów zbierania i usuwania odpadów weterynaryjnych produktów leczniczych.

*Artykuł 118***Zwierzęta lub produkty pochodzenia zwierzęcego przywożone do Unii**

1. Art. 107 ust. 2 stosuje się odpowiednio do podmiotów w państwach trzecich; podmioty te nie mogą stosować określonych środków przeciwdrobnoustrojowych, o których mowa w art. 37 ust. 5, w stopniu, w jakim ma to znaczenie w odniesieniu do zwierząt lub produktów pochodzenia zwierzęcego wywożonych z takich państw trzecich do Unii.

2. Komisja przyjmuje akty delegowane zgodnie z art. 147 w celu uzupełnienia niniejszego artykułu poprzez ustanowienie niezbędnych przepisów szczegółowych dotyczących stosowania ust. 1 niniejszego artykułu.



Sekcja 4

Reklama

Artykuł 119

Reklamowanie weterynaryjnych produktów leczniczych

1. W danym państwie członkowskim można reklamować jedynie weterynaryjne produkty lecznicze, które są dopuszczone do obrotu lub zarejestrowane w tym państwie członkowskim, chyba że właściwy organ postanowi inaczej zgodnie z mającym zastosowanie prawem krajowym.
2. Reklama weterynaryjnego produktu leczniczego jasno wskazuje, że jej celem jest propagowanie dostarczania, sprzedaży, przepisywania, dystrybucji lub stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego.
3. Reklam nie można formułować w sposób sugerujący, że weterynaryjny produkt leczniczy może stanowić paszę lub produkt biobójczy.
4. Reklama musi być zgodna z charakterystyką reklamowanego weterynaryjnego produktu leczniczego.
5. Reklama nie zawiera informacji w takiej formie, która może wprowadzać w błąd lub prowadzić do niewłaściwego stosowania danego weterynaryjnego produktu leczniczego.
6. Reklama zachęca do odpowiedzialnego stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego, przedstawiając go w sposób obiektywny i bez wyolbrzymiania jego właściwości.
7. Zawieszenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wyklucza reklamowanie w okresie zawieszenia danego weterynaryjnego produktu leczniczego w państwie członkowskim, w którym jest on zawieszony.
8. Weterynaryjnych produktów leczniczych nie wolno dystrybuować w celach promocyjnych z wyjątkiem niewielkich ilości próbek.
9. Przeciwdrobnoustrojowych weterynaryjnych produktów leczniczych nie wolno dystrybuować w celach promocyjnych w postaci próbek ani w żadnej innej formie.
10. Próbkami, o których mowa w ust. 8, są odpowiednio oznakowane, ze wskazaniem, że są one próbkami, oraz są przekazywane bezpośrednio lekarzom weterynarii lub innym osobom uprawnionym do dostarczania takich weterynaryjnych produktów leczniczych w trakcie imprez sponsorowanych lub przez przedstawicieli handlowych podczas ich wizyt.

Artykuł 120

Reklamowanie weterynaryjnych produktów leczniczych wydawanych na receptę weterynaryjną

1. Reklamowanie weterynaryjnych produktów leczniczych wydawanych na receptę weterynaryjną zgodnie z art. 34 jest dozwolone jedynie w przypadku, gdy jest ono skierowane wyłącznie do następujących osób:
 - a) lekarzy weterynarii;
 - b) osób uprawnionych do dostarczania weterynaryjnych produktów leczniczych zgodnie z prawem krajowym.

▼B

2. Na zasadzie odstępstwa od ust. 1 niniejszego artykułu reklamowanie weterynaryjnych produktów leczniczych wydawanych na receptę weterynaryjną zgodnie z art. 34 zawodowym hodowcom zwierząt może być dozwolone przez państwo członkowskie pod warunkiem że spełnione są następujące warunki:

- a) reklama jest ograniczona do immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych;
- b) reklama zawiera jednoznaczne zaproszenie dla zawodowych hodowców zwierząt do skonsultowania się z lekarzem weterynarii w sprawie immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego.

3. Niezależnie od ust. 1 i 2 zakazuje się reklamowania inaktywowanych immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych, które zostały wytworzone z patogenów i antygenów uzyskanych od zwierzęcia lub zwierząt w jednostce epidemiologicznej i wykorzystane do leczenia tego zwierzęcia lub tych zwierząt w tej samej jednostce epidemiologicznej lub do leczenia zwierzęcia lub zwierząt w jednostce, co do której stwierdzono powiązanie epidemiologiczne.

*Artykuł 121***Promowanie produktów leczniczych stosowanych u zwierząt**

1. W przypadku gdy produkty lecznicze promuje się wobec osób uprawnionych do ich przepisywania lub dostarczania zgodnie z niniejszym rozporządzeniem, nie można takim osobom dostarczać, oferować lub obiecywać żadnych upominków, korzyści finansowych lub korzyści w naturze, chyba że są znikomej wartości i wiążą się z praktyką przepisywania lub dostarczania produktów leczniczych.

2. Osoby uprawnione do przepisywania lub dostarczania produktów leczniczych, o których mowa w ust. 1, nie zabiegają o zachęty zabronione na mocy tego ustępu ani ich nie przyjmują.

3. Ust. 1 nie stanowi przeszkody dla gościnności oferowanej, bezpośrednio lub pośrednio, podczas wydarzeń organizowanych wyłącznie dla celów zawodowych i naukowych. Taka gościnność musi być zawsze ściśle ograniczona do tych głównych celów danego wydarzenia.

4. Ust. 1, 2 i 3 pozostają bez wpływu na istniejące środki lub praktyki handlowe w państwach członkowskich odnoszące się do cen, marż i rabatów.

*Artykuł 122***Wdrożenie przepisów dotyczących reklamy**

Państwa członkowskie mogą ustanowić procedury, które uznają za konieczne w celu wdrożenia art. 119, 120 i 121.

*ROZDZIAŁ VIII***INSPEKCJE I KONTROLE***Artykuł 123***Kontrole**

1. Właściwe organy przeprowadzają kontrole następujących osób:

- a) producentów i importerów weterynaryjnych produktów leczniczych i substancji czynnych;
- b) dystrybutorów substancji czynnych;
- c) posiadaczy pozwoleń na dopuszczenie do obrotu;

▼B

- d) posiadaczy pozwoleń na dystrybucję hurtową;
- e) osób prowadzących handel detaliczny;
- f) właścicieli i posiadaczy zwierząt, od których lub z których pozyskuje się żywność;
- g) lekarzy weterynarii;
- h) posiadaczy rejestracji homeopatycznych weterynaryjnych produktów leczniczych;
- i) posiadaczy weterynaryjnych produktów leczniczych, o których mowa w art. 5 ust. 6; oraz
- j) wszystkich innych osób mających obowiązki na mocy niniejszego rozporządzenia.

2. Kontrole, o których mowa w ust. 1, przeprowadzane są regularnie, na podstawie analizy ryzyka, w celu sprawdzenia, czy osoby, o których mowa w ust. 1, stosują się do niniejszego rozporządzenia.

3. Właściwe organy przeprowadzają kontrole oparte na analizie ryzyka, o których mowa w ust. 2, uwzględniając co najmniej:

- a) ryzyko związane nieodłącznie z działalnością osób, o których mowa w ust. 1, i lokalizacją prowadzonej przez nie działalności;
- b) historyczne dane dotyczące osób, o których mowa w ust. 1, w odniesieniu do wyników przeprowadzanych wobec nich kontroli i dotychczasowej zgodności z wymogami;
- c) wszelkie informacje, które mogą wskazywać na niestosowanie się do wymogów;
- d) potencjalny wpływ niestosowania się do wymogów na zdrowie publiczne, zdrowie zwierząt, dobrostan zwierząt i środowisko.

4. Kontrole mogą być również przeprowadzane na wniosek właściwego organu innego państwa członkowskiego, Komisji lub Agencji.

5. Kontrole przeprowadzane są przez przedstawicieli właściwych organów.

6. Inspekcji można dokonywać w ramach kontroli. Takie inspekcje mogą odbywać się bez zapowiedzi. Podczas tych inspekcji przedstawiciele właściwych organów są upoważnieni co najmniej do:

- a) inspekcji pomieszczeń, sprzętu, środków transportu, rejestrów, dokumentów i systemów związanych z celem inspekcji;
- b) inspekcji i pobierania próbek w celu przekazania ich do niezależnej analizy przeprowadzanej w Państwowym Laboratorium Kontroli Produktów Leczniczych lub w laboratorium wyznaczonym do tego celu przez państwo członkowskie;
- c) dokumentowania wszelkich dowodów uznanych za niezbędne przez przedstawicieli;
- d) przeprowadzania takich samych kontroli u wszystkich stron, które wykonują przewidziane w niniejszym rozporządzeniu zadania z osobami, o których mowa w ust. 1, dla tych osób lub w ich imieniu.

7. Przedstawiciele właściwych organów prowadzą dokumentację każdej przeprowadzanej przez siebie kontroli i w razie potrzeby sporządzają sprawozdanie. Osoba, o której mowa w ust. 1, jest niezwłocznie informowana na piśmie przez właściwy organ o wszelkich przypadkach niezgodności stwierdzonych w ramach kontroli i ma możliwość przedstawienia uwag w terminie określonym przez właściwy organ.

▼B

8. Właściwe organy posiadają procedury lub ustalenia w celu zapewnienia, aby personel przeprowadzający kontrole był wolny od wszelkich konfliktów interesów.

*Artykuł 124***Audyty przeprowadzane przez Komisję**

Komisja może przeprowadzać audyty właściwych organów w państwach członkowskich w celu potwierdzenia stosowności kontroli przeprowadzanych przez te właściwe organy. Audyty te są koordynowane we współpracy z odpowiednim państwem członkowskim i prowadzone tak, aby uniknąć niepotrzebnych obciążeń administracyjnych.

Po przeprowadzeniu każdego audytu Komisja sporządza projekt sprawozdania zawierający, w stosownych przypadkach, zalecenia dla odpowiedniego państwa członkowskiego. Komisja przesyła projekt sprawozdania właściwemu organowi, dając mu możliwość zgłoszenia uwag, które zostają uwzględnione przy sporządzaniu sprawozdania końcowego. Komisja upublicznia sprawozdanie końcowe oraz uwagi.

*Artykuł 125***Certyfikat zgodności**

Aby sprawdzić, czy dane przedłożone w celu uzyskania certyfikatu zgodności są zgodne z monografią *Farmakopei Europejskiej*, organ normalizacji nomenklatury i norm jakości w rozumieniu Konwencji o opracowaniu farmakopei europejskiej przyjętej decyzją Rady 94/358/WE⁽⁹⁾ (Europejska Dyrekcja ds. Jakości Leków i Opieki Zdrowotnej (EDQM)) może wystąpić do Komisji lub Agencji z wnioskiem o przeprowadzenie inspekcji przez właściwy organ, jeżeli dany materiał wyjściowy jest przedmiotem monografii *Farmakopei Europejskiej*.

*Artykuł 126***Szczególne przepisy dotyczące inspekcji nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii**

1. Właściwe organy oraz Agencja zapewniają regularną weryfikację wszystkich pełnych opisów systemów nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w Unii i prawidłowe stosowanie systemów nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

2. Agencja koordynuje, a właściwe organy przeprowadzają inspekcje systemów nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w zakresie weterynaryjnych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu zgodnie z art. 44.

3. Właściwe organy przeprowadzają inspekcje systemów nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w zakresie weterynaryjnych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu zgodnie z art. 47, 49, 52 i 53.

4. Właściwe organy państw członkowskich, w których znajdują się pełne opisy systemów nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, przeprowadzają inspekcje pełnych opisów systemów nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

⁽⁹⁾ Decyzja Rady 94/358/WE z dnia 16 czerwca 1994 r. przyjmująca w imieniu Wspólnoty Europejskiej Konwencję dotyczącą opracowania *Farmakopei Europejskiej* (Dz.U. L 158 z 25.6.1994, s. 17).

▼B

5. Z zastrzeżeniem ust. 4 niniejszego artykułu i zgodnie z art. 80 właściwy organ może podjąć wszelkie inicjatywy związane z podziałem pracy i delegować obowiązki innym właściwym organom, aby uniknąć powielania inspekcji systemów nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

6. Wyniki inspekcji nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii są rejestrowane w bazie danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, o której mowa w art. 74.

*Artykuł 127***Dowody potwierdzające jakość produktu w przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych**

1. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dysponuje wynikami badań kontrolnych weterynaryjnego produktu leczniczego lub składników i pośrednich produktów procesu wytwarzania przeprowadzonych zgodnie z metodami określonymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.

2. Jeżeli właściwy organ stwierdzi, że seria weterynaryjnego produktu leczniczego jest niezgodna ze sprawozdaniem z kontroli producenta lub ze specyfikacją zawartą w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, podejmuje środki w stosunku do posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i producenta oraz powiadamia o tym właściwe organy innych państw członkowskich, w których dany weterynaryjny produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu, a także Agencję, w przypadku gdy dany weterynaryjny produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w procedurze scentralizowanej.

*Artykuł 128***Szczególne dowody potwierdzające jakość produktu w przypadku immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych**

1. Dla celów stosowania art. 127 ust. 1 właściwe organy mogą wymagać, aby posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych dostarczył właściwym organom kopie wszystkich sprawozdań z kontroli podpisanych przez osobę wykwalifikowaną zgodnie z art. 97.

2. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych zapewnia przechowywanie odpowiedniej liczby reprezentatywnych próbek z każdej serii weterynaryjnych produktów leczniczych co najmniej do momentu upływu terminu ważności i bezzwłocznie dostarcza próbki na wniosek właściwych organów.

3. Jeżeli jest to niezbędne z przyczyn związanych ze zdrowiem ludzkim lub zdrowiem zwierząt, właściwy organ może zażądać od posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego dostarczenia próbek serii produktu luzem lub immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego do celów przeprowadzenia kontroli przez Państwowe Laboratorium Kontroli Produktów Leczniczych, zanim dany produkt zostanie wprowadzony do obrotu.

▼B

4. Na wniosek właściwego organu posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu bezzwłocznie dostarcza próbki, o których mowa w ust. 2, wraz ze sprawozdaniami z kontroli, o których mowa w ust. 1, do celów badań kontrolnych. Właściwy organ informuje właściwe organy w innych państwach członkowskich, w których dany immunologiczny weterynaryjny produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu, jak również EDQM i Agencję, w przypadku gdy dany weterynaryjny produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu w procedurze scentralizowanej, o zamiarze przeprowadzenia kontroli serii immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego.

5. Na podstawie sprawozdań z kontroli, o których mowa w niniejszym rozdziale, laboratorium odpowiedzialne za kontrolę powtarza na dostarczonych próbkach wszystkie badania przeprowadzone przez producenta na gotowym immunologicznym weterynaryjnym produkcie leczniczym, zgodnie z odpowiednią specyfikacją zawartą w jego dokumentacji na potrzeby pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

6. Wykaz badań, które musi powtórzyć laboratorium odpowiedzialne za kontrolę, ogranicza się do badań, których przeprowadzenie jest uzasadnione, pod warunkiem że wszystkie właściwe organy w odpowiednich państwach członkowskich oraz, w stosownych przypadkach, EDQM, wyrażą zgodę na takie ograniczenie.

W odniesieniu do immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w procedurze scentralizowanej wykaz badań, które laboratorium kontrolne musi powtórzyć, może zostać ograniczony wyłącznie za zgodą Agencji.

7. Właściwe organy uznają wyniki badań, o których mowa w ust. 5.

8. Jeżeli Komisja nie została poinformowana, że do celów przeprowadzenia badań konieczny jest dłuższy okres, właściwe organy zapewniają ukończenie kontroli w ciągu 60 dni od otrzymania próbek i sprawozdań z kontroli.

9. W tym samym terminie właściwy organ powiadamia o wynikach badań właściwe organy innych odpowiednich państw członkowskich, EDQM, posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz, w stosownych przypadkach, producenta.

10. Właściwy organ sprawdza, czy procesy wytwórcze stosowane w wytwarzaniu immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych zostały zatwierdzone i czy zapewniona jest jednorodność między kolejnymi seriami.

*ROZDZIAŁ IX***OGRANICZENIA I KARY***Artykuł 129***Tymczasowe ograniczenia ze względów bezpieczeństwa**

1. W przypadku wystąpienia ryzyka dla zdrowia publicznego lub zdrowia zwierząt lub środowiska, wymagającego niezwłocznego podjęcia działań, właściwy organ, a w przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w procedurze scentralizowanej również Komisja, mogą nałożyć tymczasowe ograniczenia

▼B

ze względów bezpieczeństwa na posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i inne osoby, które mają obowiązki wynikające z niniejszego rozporządzenia. Te tymczasowe ograniczenia ze względów bezpieczeństwa mogą obejmować:

- a) ograniczenie dostarczania weterynaryjnych produktów leczniczych na wniosek właściwego organu, a w przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w procedurze scentralizowanej – również na wniosek Komisji skierowany do właściwego organu;
- b) ograniczenie stosowania weterynaryjnych produktów leczniczych na wniosek właściwego organu, a w przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w procedurze scentralizowanej – również na wniosek Komisji skierowany do właściwego organu;
- c) zawieszenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przez właściwy organ, który wydał to pozwolenie, a w przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w procedurze scentralizowanej – przez Komisję.

2. Zainteresowany właściwy organ najpóźniej w następnym dniu roboczym informuje inne właściwe organy i Komisję o wszelkich tymczasowych ograniczeniach ze względów bezpieczeństwa. W przypadku pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w procedurze scentralizowanej Komisja w takim samym terminie informuje właściwe organy o wszystkich nałożonych tymczasowych ograniczeniach ze względów bezpieczeństwa.

3. Nakładając ograniczenie zgodnie z ust. 1 niniejszego artykułu, właściwe organy i Komisja mogą jednocześnie przekazać sprawę Agencji zgodnie z art. 82.

4. W stosownych przypadkach posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu składa wniosek o zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zgodnie z art. 62.

Artykuł 130

Zawieszanie, cofanie lub zmiana warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. Właściwy organ lub, w przypadku pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w procedurze scentralizowanej, Komisja, zawieszają lub cofają pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub zwracają się do posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu o przedłożenie wniosku o zmianę warunków pozwolenia, jeżeli stosunek korzyści do ryzyka weterynaryjnego produktu leczniczego nie jest już pozytywny lub jest niewystarczający do zapewnienia bezpieczeństwa żywności.

2. Właściwy organ lub, w przypadku pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w procedurze scentralizowanej, Komisja, cofają pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, jeżeli posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przestaje spełniać wymóg posiadania siedziby w Unii, o którym mowa w art. 5 ust. 4.

3. Właściwy organ lub, w przypadku pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w procedurze scentralizowanej, Komisja, mogą – w zależności od przypadku – zawiesić lub cofnąć pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub zwrócić się do posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu o przedłożenie wniosku o zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, stosownie do przypadku, z jednej lub kilku z następujących przyczyn:

▼B

- a) posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie stosuje się do wymogów określonych w art. 58;
- b) posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie stosuje się do wymogów określonych w art. 127;
- c) system nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii ustanowiony zgodnie z art. 77 ust. 1 jest nieodpowiedni;
- d) posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie wypełnia swoich obowiązków określonych w art. 77;
- e) osoba wykwalifikowana odpowiedzialna za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii nie wypełnia swoich zadań określonych w art. 78.

4. Do celów ust. 1, 2 i 3, w przypadku pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w procedurze scentralizowanej, przed podjęciem działań, Komisja w stosownych przypadkach zwraca się o opinię Agencji w terminie, który ustala stosownie do pilności sprawy, w celu zbadania przyczyn, o których mowa w tych ustępach. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie weterynaryjnego produktu leczniczego do obrotu jest wzywany do przedstawienia ustnych lub pisemnych wyjaśnień w określonym terminie wyznaczonym przez Komisję.

Na podstawie opinii Agencji Komisja, w stosownych przypadkach, przyjmuje środki tymczasowe, które stosuje się niezwłocznie. Komisja podejmuje ostateczną decyzję w drodze aktów wykonawczych. Te akty wykonawcze przyjmuje się zgodnie z procedurą sprawdzającą, o której mowa w art. 145 ust. 2.

5. Państwa członkowskie określają procedury w zakresie stosowania ust. 1, 2 i 3.

*Artykuł 131***Zawieszanie i cofanie pozwoleń na dystrybucję hurtową**

1. W przypadku niezgodności z wymogami określonymi w art. 101 ust. 3 właściwy organ zawiesza lub cofa pozwolenie na dystrybucję hurtową weterynaryjnych produktów leczniczych.

2. W przypadku niezgodności z wymogami określonymi w art. 101, z wyjątkiem ust. 3, właściwy organ, bez uszczerbku dla wszelkich innych stosownych działań przewidzianych prawem krajowym, może wprowadzić co najmniej jeden z następujących środków:

- a) zawieszenie pozwolenia na dystrybucję hurtową;
- b) zawieszenie pozwolenia na dystrybucję hurtową dla jednej lub większej liczby kategorii weterynaryjnych produktów leczniczych;
- c) cofnięcie pozwolenia na dystrybucję hurtową dla jednej lub większej liczby kategorii weterynaryjnych produktów leczniczych.

*Artykuł 132***Usuwanie importerów, producentów i dystrybutorów substancji czynnej z bazy danych dotyczących wytwarzania i dystrybucji hurtowej**

W przypadku niespełnienia przez importerów, producentów i dystrybutorów substancji czynnych wymogów określonych w art. 95 właściwy organ tymczasowo lub ostatecznie usuwa tych importerów, producentów i dystrybutorów z bazy danych dotyczących wytwarzania i dystrybucji hurtowej.



Artykuł 133

Zawieszanie lub cofanie pozwoleń na wytwarzanie

W przypadku niezgodności z wymogami określonymi w art. 93 właściwy organ, bez uszczerbku dla wszelkich innych stosownych działań przewidzianych prawem krajowym, wprowadza co najmniej jeden z następujących środków:

- a) zawieszenie wytwarzania weterynaryjnych produktów leczniczych;
- b) zawieszenie przywozu weterynaryjnych produktów leczniczych z państw trzecich;
- c) zawieszenie lub cofnięcie pozwolenia na wytwarzanie dla jednej lub większej liczby postaci farmaceutycznych;
- d) zawieszenie lub cofnięcie pozwolenia na wytwarzanie dla jednego lub kilku rodzajów działalności w jednym lub kilku miejscach wytwarzania.

Artykuł 134

Zakaz dostarczania weterynaryjnych produktów leczniczych

1. W przypadku wystąpienia ryzyka dla zdrowia publicznego, zdrowia zwierząt lub środowiska właściwy organ lub, w przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w procedurze scentralizowanej – Komisja, zakazują dostarczania weterynaryjnego produktu leczniczego i zobowiązują posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub dostawców do zaprzestania dostarczania danego weterynaryjnego produktu leczniczego lub do jego wycofania z używania, jeżeli zachodzi którakolwiek z następujących okoliczności:

- a) stosunek korzyści do ryzyka weterynaryjnego produktu leczniczego nie jest już pozytywny;
- b) skład jakościowy lub ilościowy weterynaryjnego produktu leczniczego jest niezgodny ze składem podanym w charakterystyce produktu leczniczego, o której mowa w art. 35;
- c) zalecany okres karencji jest niewystarczający do zapewnienia bezpieczeństwa żywności;
- d) nie przeprowadzono badań kontrolnych, o których mowa w art. 127 ust. 1; lub
- e) nieprawidłowe oznakowanie opakowania może doprowadzić do poważnego zagrożenia dla zdrowia zwierząt lub zdrowia publicznego.

2. Właściwe organy lub Komisja mogą ograniczyć zakaz dostarczania i wycofanie z używania wyłącznie do zakwestionowanych serii produkcyjnych danego weterynaryjnego produktu leczniczego.

Artykuł 135

Kary nakładane przez państwa członkowskie

1. Państwa członkowskie ustanawiają przepisy dotyczące kar mających zastosowanie w przypadku naruszeń niniejszego rozporządzenia i podejmują wszelkie środki niezbędne do zapewnienia ich wykonywania. Przewidziane kary muszą być skuteczne, proporcjonalne i odstraszające.

Państwa członkowskie powiadamiają o tych przepisach i środkach Komisję do dnia 28 stycznia 2022 r. oraz niezwłocznie powiadamiają Komisję o wszystkich późniejszych zmianach tych przepisów.

▼B

2. Właściwe organy zapewniają publikację informacji o rodzaju i liczbie przypadków, w których nałożono kary finansowe, uwzględniając uzasadniony interes zainteresowanych stron wynikający z ochrony tajemnicy handlowej.

3. Państwa członkowskie niezwłocznie informują Komisję o wszelkich sporach sądowych prowadzonych przeciwko posiadaczom pozwolenia na dopuszczenie do obrotu weterynaryjnych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w procedurze scentralizowanej w związku z naruszeniem niniejszego rozporządzenia.

Artykuł 136

Kary finansowe nakładane przez Komisję na posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu weterynaryjnych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w procedurze scentralizowanej

1. Komisja może nakładać kary finansowe w formie grzywien lub okresowych kar pieniężnych na posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu weterynaryjnych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w procedurze scentralizowanej wydanych na podstawie niniejszego rozporządzenia, jeżeli uchybiają oni swoim obowiązkom określonym w załączniku III w odniesieniu do tych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.

2. Komisja może, w zakresie, w jakim jest to wyraźnie określone w aktach delegowanych, o których mowa w ust. 7 lit. b), nakładać kary finansowe, o których mowa w ust. 1, również na podmiot prawny lub podmioty prawne inne niż posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, pod warunkiem że podmioty te wchodzą w skład tego samego podmiotu gospodarczego co posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz że te inne podmioty prawne:

- a) wywierały decydujący wpływ na posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu; lub
- b) uczestniczyły w takim uchybieniu obowiązkowi przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub mogły mu przeciwdziałać.

3. Jeżeli Agencja lub właściwy organ państwa członkowskiego uzna, że posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu uchybił któremuś z obowiązków, o których mowa w ust. 1, mogą one zwrócić się do Komisji o zbadanie zasadności nałożenia kary finansowej zgodnie z tym ustępem.

4. Przy ustalaniu zasadności nałożenia kary finansowej oraz jej odpowiedniej wysokości Komisja kieruje się zasadami skuteczności, proporcjonalności i odstraszającego charakteru kary oraz, w stosownych przypadkach, uwzględnia wagę i skutki uchybienia obowiązkowi.

5. Na użytek ust. 1 Komisja bierze również pod uwagę:

- a) wszelkie postępowania w sprawie uchybienia obowiązkowi wszczęte przez państwo członkowskie przeciwko temu samemu posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w oparciu o tę samą podstawę prawną i te same okoliczności faktyczne; oraz
- b) wszelkie sankcje, w tym kary, które zostały już nałożone na tego posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w oparciu o tę samą podstawę prawną i te same okoliczności faktyczne.

6. Jeżeli Komisja stwierdzi, że posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dopuścił się, umyślnie lub wskutek zaniedbania, uchybienia swoim obowiązkom, o którym mowa w ust. 1, może ona przyjąć decyzję o nałożeniu grzywny nieprzekraczającej 5 % obrotu zrealizowanego przez danego posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na rynku unijnym w roku obrotowym poprzedzającym datę wydania tej decyzji.

▼B

Jeżeli posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nadal dopuszcza się uchybienia swoim obowiązkom, o którym mowa w ust. 1, Komisja może wydać decyzję o nałożeniu okresowej kary pieniężnej w dziennej wysokości nieprzekraczającej 2,5 % średniego dziennego obrotu zrealizowanego przez danego posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na rynku unijnym w roku obrotowym poprzedzającym datę wydania tej decyzji.

Okresową karę pieniężną można nałożyć za okres biegnący od daty powiadomienia o odpowiedniej decyzji Komisji do momentu zaprzestania przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu uchybienia obowiązkom, o którym mowa w ust. 1.

7. Komisja jest uprawniona do przyjmowania aktów delegowanych zgodnie z art. 147 w celu uzupełnienia niniejszego rozporządzenia poprzez określenie:

- a) procedur, jakie ma stosować Komisja odnośnie do nakładania grzywien lub okresowych kar pieniężnych, w tym przepisów dotyczących wszczęcia postępowania, środków dochodzeniowych, prawa do obrony, dostępu do akt, reprezentacji prawnej i poufności;
- b) innych szczegółowych przepisów dotyczących nakładania przez Komisję kar finansowych na podmioty prawne inne niż posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;
- c) przepisów dotyczących trwania postępowania i terminów przedawnienia;
- d) elementów do uwzględnienia przez Komisję przy ustalaniu poziomu i nakładaniu grzywien i okresowych kar pieniężnych, a także przy określaniu warunków i sposobów ich poboru.

8. Komisja prowadząc postępowanie w sprawie uchybienia któremukolwiek z obowiązków, o których mowa w ust. 1, może współpracować z właściwymi organami krajowymi oraz polegać na zasobach przekazanych przez Agencję.

9. W przypadku wydania przez Komisję decyzji o nałożeniu kary finansowej publikuje ona zwięzłe streszczenie danej sprawy, włącznie z imionami i nazwiskami lub nazwami zainteresowanych posiadaczy pozwoleń na dopuszczenie do obrotu oraz kwotami i powodami nałożenia kar finansowych, z uwzględnieniem uzasadnionego interesu posiadaczy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w zakresie ochrony ich tajemnic handlowych.

10. Trybunał Sprawiedliwości Unii Europejskiej ma nieograniczoną właściwość w zakresie zmiany decyzji Komisji o nałożeniu kar finansowych. Trybunał Sprawiedliwości Unii Europejskiej może uchylić, obniżyć lub podwyższyć nałożoną przez Komisję grzywnę lub okresową karę pieniężną.

ROZDZIAŁ X

SIEĆ REGULACYJNA

Artykuł 137

Właściwe organy

1. Państwa członkowskie wyznaczają właściwe organy do celów wykonywania zadań wynikających z niniejszego rozporządzenia.

2. Państwa członkowskie zapewniają dostępność odpowiednich środków finansowych pozwalających na zatrudnienie pracowników oraz dostarczenie właściwym organom innych zasobów niezbędnych do prowadzenia działań wymaganych w niniejszym rozporządzeniu.

▼B

3. Właściwe organy współpracują ze sobą w zakresie wykonywania zadań wynikających z niniejszego rozporządzenia i w tym celu zapewniają właściwym organom innych państw członkowskich niezbędne i użyteczne wsparcie. Właściwe organy przekazują sobie wzajemnie odpowiednie informacje.

4. Na uzasadniony wniosek właściwe organy niezwłocznie przekazują właściwym organom innych państw członkowskich pisemną dokumentację, o której mowa w art. 123, i sprawozdania z kontroli, o których mowa w art. 127.

*Artykuł 138***Opinia naukowa przekazywana międzynarodowym organizacjom zdrowia zwierząt**

1. Agencja może wydawać opinie naukowe, w kontekście współpracy z międzynarodowymi organizacjami zdrowia zwierząt, dotyczące oceny weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych wyłącznie na rynki poza Unią. W tym celu należy złożyć wniosek do Agencji zgodnie z art. 8. Po konsultacji z właściwą organizacją Agencja może sporządzić opinię naukową.

2. Agencja ustanawia szczególne przepisy proceduralne w odniesieniu do wdrażania ust. 1.

*Artykuł 139***Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych**

1. Niniejszym ustanawia się Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych („Komitet”) działający w ramach Agencji.

2. Dyrektor zarządzający Agencji lub jego przedstawiciel i przedstawiciele Komisji są uprawnieni do uczestnictwa we wszystkich posiedzeniach Komitetu, grup roboczych i naukowych grup doradczych.

3. Komitet może powoływać stałe i tymczasowe grupy robocze. Komitet może powoływać naukowe grupy doradcze w związku z oceną określonych rodzajów weterynaryjnych produktów leczniczych, którym Komitet może przekazywać niektóre zadania związane z opracowywaniem opinii naukowych, o których mowa w art. 141 ust. 1 lit. b).

4. Komitet ustanawia stałą grupę roboczą, do której kompetencji należy wyłącznie prowadzenie doradztwa naukowego na rzecz przedsiębiorstw. Dyrektor zarządzający ustanawia, w porozumieniu z Komitetem, struktury i procedury administracyjne umożliwiające rozwijanie doradztwa przedsiębiorstwom, o którym mowa w art. 57 ust. 1 lit. n) rozporządzenia (WE) nr 726/2004, w szczególności w odniesieniu do opracowywania nowatorskich weterynaryjnych produktów leczniczych.

5. Komitet ustanawia stałą grupę roboczą ds. nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii z kompetencjami obejmującymi ocenę potencjalnych sygnałów w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii pochodzących z unijnego systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, proponowanie Komitetowi i grupie koordynacyjnej opcji zarządzania ryzykiem, o których mowa w art. 79, oraz koordynowanie komunikacji między właściwymi organami i Agencją na temat nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

▼B

6. Komitet przyjmuje swój regulamin. Regulamin określa w szczególności:

- a) procedury powoływania i zastępowania przewodniczącego;
- b) powołanie członków wszystkich grup roboczych i naukowych grup doradczych na podstawie wykazu akredytowanych ekspertów, o którym mowa w art. 62 ust. 2 akapit drugi rozporządzenia (WE) nr 726/2004, oraz procedury konsultowania grup roboczych i naukowych grup doradczych;
- c) procedurę pilnego przyjmowania opinii, szczególnie w związku z przepisami niniejszego rozporządzenia w sprawie nadzoru rynku i nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Regulamin wchodzi w życie po pozytywnym zaopiniowaniu przez Komisję i zarząd Agencji.

7. Sekretariat Agencji zapewnia techniczne, naukowe i administracyjne wsparcie Komitetu oraz zapewnia spójność i jakość opinii Komitetu, a także odpowiednią koordynację między Komitetem i innymi komitetami Agencji, o których mowa w art. 56 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, a grupą koordynacyjną.

8. Opinie Komitetu są publicznie dostępne.

Artykuł 140

Członkowie Komitetu

1. Każde państwo członkowskie, po konsultacji z zarządem Agencji, powołuje na trzyletnią odnawialną kadencję jednego członka i jednego zastępcę członka Komitetu. Zastępcy reprezentują członków i głosują w ich imieniu w przypadku nieobecności członków, mogą być oni również powołani do pełnienia funkcji sprawozdawcy.

2. Członkowie i zastępcy członków Komitetu są powoływani na podstawie ich odpowiedniej wiedzy fachowej i doświadczenia w dziedzinie naukowej oceny weterynaryjnych produktów leczniczych, aby zagwarantować najwyższy poziom kwalifikacji oraz szeroki zakres odpowiedniej wiedzy fachowej.

3. Państwo członkowskie może przekazywać swoje zadania w obrębie Komitetu innemu państwu członkowskiemu. Każde państwo członkowskie może reprezentować nie więcej niż jedno inne państwo członkowskie.

4. Komitet może dokooptować maksymalnie pięciu dodatkowych członków, wybranych na podstawie ich szczególnych kompetencji w dziedzinie nauki. Członkowie ci powoływani są na trzyletnią odnawialną kadencję i nie mają zastępców.

5. W celu dokooptowania przedmiotowych członków Komitet ustala szczególne uzupełniające kompetencje w dziedzinie nauki dodatkowych członków. Dokooptowani członkowie są wybierani spośród ekspertów wyznaczonych przez państwa członkowskie lub Agencję.

6. W celu realizacji swoich zadań, o których mowa w art. 141, Komitet może powołać jednego ze swoich członków na sprawozdawcę. Komitet może również powołać drugiego członka na współsprawozdawcę.

7. Członkom Komitetu mogą towarzyszyć eksperci w konkretnych dziedzinach naukowych lub technicznych.

▼B

8. Członkowie Komitetu oraz eksperci odpowiedzialni za ocenę weterynaryjnych produktów leczniczych opierają się na ocenie naukowej i zasobach dostępnych dla właściwych organów. Każdy właściwy organ monitoruje i zapewnia poziom naukowy i niezależność przeprowadzanych ocen oraz odpowiedni udział w zadaniach Komitetu, a także wspiera działalność wyznaczonych członków Komitetu i ekspertów. W tym celu państwa członkowskie zapewniają członkom i ekspertom, których wyznaczyły, odpowiednie zasoby naukowe i techniczne.

9. Państwa członkowskie powstrzymują się od wydawania członkom Komitetu i ekspertom instrukcji niezgodnych z ich własnymi indywidualnymi zadaniami lub z zadaniami Komitetu i obowiązkami Agencji.

*Artykuł 141***Zadania Komitetu**

1. Komitet ma następujące zadania:
 - a) wykonywanie zadań powierzonych mu na mocy niniejszego rozporządzenia oraz rozporządzenia (WE) nr 726/2004;
 - b) sporządzanie opinii naukowych Agencji w kwestiach związanych z oceną i stosowaniem weterynaryjnych produktów leczniczych;
 - c) przygotowywanie opinii na temat kwestii naukowych dotyczących oceny i stosowania weterynaryjnych produktów leczniczych – na wniosek dyrektora zarządzającego Agencji lub na wniosek Komisji;
 - d) przygotowywanie opinii Agencji na temat kwestii dotyczących dopuszczalności wniosków przedkładanych zgodnie z procedurą scentralizowaną oraz na temat wydawania, zmieniania, zawieszania lub cofania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu weterynaryjnych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w procedurze scentralizowanej;
 - e) należyte uwzględnianie wszelkich wniosków państw członkowskich o przekazanie opinii naukowych;
 - f) wydawanie wytycznych w sprawie istotnych kwestii i zagadnień o ogólnym charakterze naukowym;
 - g) wydawanie opinii naukowych w kontekście współpracy ze Światową Organizacją Zdrowia Zwierząt dotyczących oceny określonych weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych wyłącznie na rynki poza Unią;
 - h) doradztwo w sprawie maksymalnych limitów pozostałości weterynaryjnych produktów leczniczych i produktów biobójczych stosowanych w hodowli zwierząt, jakie są dopuszczalne w środkach spożywczych pochodzenia zwierzęcego zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 470/2009;
 - i) udzielanie porad naukowych w sprawie stosowania środków przeciwdrobnoustrojowych i przeciwpasożytniczych u zwierząt w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia oporności w Unii; oraz w razie potrzeby aktualizowanie tych porad,
 - j) dostarczanie państwom członkowskim obiektywnych opinii naukowych w przedkładanych Komitetowi sprawach.
2. Członkowie Komitetu zapewniają odpowiednią koordynację między zadaniami Agencji a pracą właściwych organów.
3. Podczas przygotowywania opinii Komitet dokłada wszelkich starań, by osiągnąć konsensus naukowy. Jeżeli taki konsensus nie może zostać osiągnięty, opinia zawiera stanowisko większości członków i stanowiska odrębne, wraz z argumentami, na których się opierają.

▼B

4. W przypadku przedłożenia wniosku o ponowne przeanalizowanie opinii, jeżeli prawo Unii przewiduje taką możliwość, Komitet wyznacza innego sprawozdawcę oraz, w razie potrzeby, innego współsprawozdawcę niż sprawozdawca i współsprawozdawca wyznaczeni w celu wydania opinii. Procedura ponownego przeanalizowania opinii może obejmować jedynie punkty opinii wstępnie wskazane przez wnioskodawcę i może opierać się jedynie na danych naukowych dostępnych w momencie przyjęcia opinii przez Komitet. Wnioskodawca może zwrócić się do Komitetu z wnioskiem, aby skonsultował się on z naukową grupą doradczą w związku z ponownym przeanalizowaniem opinii.

Artykuł 142

Grupa koordynacyjna ds. procedury wzajemnego uznawania i procedury zdecentralizowanej w odniesieniu do weterynaryjnych produktów leczniczych

1. Ustanawia się grupę koordynacyjną ds. procedury wzajemnego uznawania i procedury zdecentralizowanej w odniesieniu do weterynaryjnych produktów leczniczych („grupa koordynacyjna”).
2. Agencja zapewnia sekretariat na potrzeby grupy koordynacyjnej, który pomaga w przeprowadzaniu procedur grupy koordynacyjnej oraz dba o odpowiednią współpracę między grupą, Agencją i właściwymi organami.
3. Grupa koordynacyjna przyjmuje swój regulamin, który wchodzi w życie po pozytywnym zaopiniowaniu przez Komisję. Regulamin ten podaje się do publicznej wiadomości.
4. Dyrektor zarządzający Agencji lub jego przedstawiciel oraz przedstawiciele Komisji są uprawnieni do udziału we wszystkich posiedzeniach grupy koordynacyjnej.
5. Grupa koordynacyjna ściśle współpracuje z właściwymi organami i Agencją.

Artykuł 143

Członkowie grupy koordynacyjnej

1. W skład grupy koordynacyjnej wchodzi jeden przedstawiciel z każdego państwa członkowskiego powoływany na odnawialny okres trzech lat. Państwa członkowskie mogą powoływać zastępców przedstawicieli. Każdemu członkowi grupy koordynacyjnej może towarzyszyć ekspert.
2. Członkowie grupy koordynacyjnej oraz towarzyszący im eksperci opierają się na zasobach naukowych i regulacyjnych dostępnych dla właściwych organów ich państwa, na odpowiedniej oceny naukowej oraz na zaleceniach Komitetu dotyczących wypełniania ich zadań. Każdy właściwy organ monitoruje jakość ocen przeprowadzanych przez swojego przedstawiciela oraz wspiera jego działania.
3. Członkowie grupy koordynacyjnej dokładają wszelkich starań, aby osiągnąć konsensus w sprawach będących przedmiotem dyskusji.



Artykuł 144

Zadania grupy koordynacyjnej

Grupa koordynacyjna ma następujące zadania:

- a) rozpatrywanie kwestii dotyczących procedury wzajemnego uznania i procedury zdecentralizowanej;
- b) analizowanie porad grupy roboczej Komitetu ds. nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dotyczących środków zarządzania ryzykiem w nadzorze nad bezpieczeństwem farmakoterapii w odniesieniu do weterynaryjnych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w państwach członkowskich i w razie potrzeby wydawanie zaleceń dla państw członkowskich i posiadaczy pozwoleń na dopuszczenie do obrotu;
- c) rozpatrywanie kwestii dotyczących zmian warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wydanych przez państwa członkowskie;
- d) wydawanie zaleceń państwom członkowskim w odniesieniu do tego, czy dany weterynaryjny produkt leczniczy lub grupę weterynaryjnych produktów leczniczych należy uznać za weterynaryjny produkt leczniczy wchodzący w zakres niniejszego rozporządzenia;
- e) koordynowanie wyboru organu prowadzącego odpowiedzialnego za ocenę wyników procedury zarządzania sygnałami, o którym mowa w art. 81 ust. 4;
- f) sporządzanie i publikowanie rocznego wykazu referencyjnych weterynaryjnych produktów leczniczych, które mają podlegać harmonizacji charakterystyki produktu leczniczego zgodnie z art. 70 ust. 3.

ROZDZIAŁ XI

PRZEPISY WSPÓLNE I POSTANOWIENIA PROCEDURALNE

Artykuł 145

Stały Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych

1. Komisję wspomaga Stały Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych („stały komitet”). Stały komitet ten jest komitetem w rozumieniu rozporządzenia (UE) nr 182/2011.
2. W przypadku odesłania do niniejszego ustępu stosuje się art. 5 rozporządzenia (UE) nr 182/2011.

Artykuł 146

Zmiany załącznika II

1. Komisja jest uprawniona do przyjmowania zgodnie z art. 147 ust. 2 aktów delegowanych w celu zmiany załącznika II poprzez dostosowanie do postępu technicznego i naukowego wymogów w zakresie dokumentacji technicznej dotyczącej jakości, bezpieczeństwa i skuteczności weterynaryjnych produktów leczniczych.
2. Komisja przyjmuje zgodnie z art. 147 ust. 3 akty delegowane zmieniające załącznik II, w celu osiągnięcia dostatecznego poziomu szczegółowości, który zapewnia pewność prawa i harmonizację, a także niezbędną aktualizację, unikając jednocześnie niepotrzebnych

▼B

zakłóceń w załączniku II, w tym w odniesieniu do wprowadzenia szczegółowych wymogów w zakresie nowatorskich weterynaryjnych produktów leczniczych. Przyjmując te akty delegowane, Komisja należy uwzględnić kwestie zdrowia zwierząt i zdrowia publicznego oraz środowiska.

*Artykuł 147***Wykonywanie przekazanych uprawnień**

1. Powierzenie Komisji uprawnień do przyjmowania aktów delegowanych podlega warunkom określonym w niniejszym artykule.

2. Uprawnienia do przyjmowania aktów delegowanych, o których mowa w art. 37 ust. 4, art. 57 ust. 3, art. 106 ust. 6, art. 109 ust. 1, art. 115 ust. 3, art. 118 ust. 2, art. 136 ust. 7 i art. 146 ust. 1 i 2, powierza się Komisji na okres pięciu lat od dnia 27 stycznia 2019 r. Komisja sporządza sprawozdanie dotyczące przekazania uprawnień nie później niż dziewięć miesięcy przed końcem okresu pięciu lat. Przekazanie uprawnień zostaje automatycznie przedłużone na takie same okresy, chyba że Parlament Europejski lub Rada sprzeciwią się takiemu przedłużeniu nie później niż trzy miesiące przed końcem każdego okresu.

3. Uprawnienia do przyjmowania aktów delegowanych, o których mowa w art. 146 ust. 2, powierza się Komisji na okres od dnia 27 stycznia 2019 r. do dnia 28 stycznia 2022 r.

4. Przekazanie uprawnień, o którym mowa w art. 37 ust. 4, art. 57 ust. 3, art. 106 ust. 6, art. 109 ust. 1, art. 115 ust. 3, art. 118 ust. 2, art. 136 ust. 7 i art. 146 ust. 1 i 2, może zostać w dowolnym momencie odwołane przez Parlament Europejski lub przez Radę. Decyzja o odwołaniu kończy przekazanie określonych w niej uprawnień. Decyzja o odwołaniu staje się skuteczna następnego dnia po jej opublikowaniu w *Dzienniku Urzędowym Unii Europejskiej* lub w późniejszym terminie określonym w tej decyzji. Nie wpływa ona na ważność jakichkolwiek już obowiązujących aktów delegowanych.

5. Przed przyjęciem aktu delegowanego Komisja konsultuje się z ekspertami wyznaczonymi przez każde państwo członkowskie zgodnie z zasadami określonymi w Porozumieniu międzyinstytucjonalnym z dnia 13 kwietnia 2016 r. w sprawie lepszego stanowienia prawa.

6. Niezwłocznie po przyjęciu aktu delegowanego Komisja przekazuje go równocześnie Parlamentowi Europejskiemu i Radzie.

7. Akt delegowany przyjęty na podstawie art. 37 ust. 4, art. 57 ust. 3, art. 106 ust. 6, art. 109 ust. 1, art. 115 ust. 3, art. 118 ust. 2, art. 136 ust. 7 i art. 146 ust. 1 i 2 wchodzi w życie tylko wówczas, gdy ani Parlament Europejski ani Rada nie wyraziły sprzeciwu w terminie dwóch miesięcy od przekazania tego aktu Parlamentowi Europejskiemu i Radzie, lub gdy, przed upływem tego terminu, zarówno Parlament Europejski, jak i Rada poinformowały Komisję, że nie wniosą sprzeciwu. Termin ten przedłuża się o dwa miesiące z inicjatywy Parlamentu Europejskiego lub Rady.



Artykuł 148

Ochrona danych

1. Państwa członkowskie stosują rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 ⁽¹⁰⁾ do przetwarzania danych osobowych, które odbywa się w państwach członkowskich na podstawie niniejszego rozporządzenia.
2. Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2018/1725 ⁽¹¹⁾ stosuje się do przetwarzania danych osobowych przez Komisję i Agencję na podstawie niniejszego rozporządzenia.

ROZDZIAŁ XII

PRZEPISY PRZEJŚCIOWE I KOŃCOWE

Artykuł 149

Uchylenie

Dyrektywa 2001/82/WE traci moc.

Odesłania do uchylonej dyrektywy odczytuje się jako odesłania do niniejszego rozporządzenia zgodnie z tabelą korelacji w załączniku IV.

Artykuł 150

Związek z innymi aktami Unii

1. Niniejsze rozporządzenie nie narusza przepisów dyrektywy 96/22/WE.
2. Do weterynaryjnych produktów leczniczych objętych niniejszym rozporządzeniem nie ma zastosowania rozporządzenie Komisji (WE) nr 1234/2008 ⁽¹²⁾.
3. Do weterynaryjnych produktów leczniczych objętych niniejszym rozporządzeniem nie ma zastosowania rozporządzenie Komisji (WE) nr 658/2007 ⁽¹³⁾.

⁽¹⁰⁾ Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (Dz.U. L 119 z 4.5.2016, s. 1).

⁽¹¹⁾ Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2018/1725 z dnia 23 października 2018 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych przez instytucje, organy i jednostki organizacyjne Unii i swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia rozporządzenia (WE) nr 45/2001 i decyzji nr 1247/2002/WE (Dz.U. L 295 z 21.11.2018, s. 39).

⁽¹²⁾ Rozporządzenie Komisji (WE) nr 1234/2008 z dnia 24 listopada 2008 r. dotyczące badania zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i weterynaryjnych produktów leczniczych (Dz.U. L 334 z 12.12.2008, s. 7).

⁽¹³⁾ Rozporządzenie Komisji (WE) nr 658/2007 z dnia 14 czerwca 2007 r. dotyczące kar finansowych nakładanych za naruszenie pewnych obowiązków w związku z pozwoleniami na dopuszczenie do obrotu wydawanymi na mocy rozporządzenia (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady (Dz.U. L 155 z 15.6.2007, s. 10).



Artykuł 151

Wcześniejsze wnioski

1. Procedury dotyczące wniosków o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu weterynaryjnych produktów leczniczych lub o zmianę, które zostały przyjęte zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 726/2004 przed dniem 28 stycznia 2022 r., zostają zakończone zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 726/2004.
2. Procedury dotyczące wniosków o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu weterynaryjnych produktów leczniczych, które zostały przyjęte zgodnie z dyrektywą 2001/82/WE przed dniem 28 stycznia 2022 r., zostają zakończone zgodnie z tą dyrektywą.
3. Procedury wszczęte na podstawie art. 33, 34, 35, 39, 40 i 78 dyrektywy 2001/82/WE przed dniem 28 stycznia 2022 r. zostają zakończone zgodnie z tą dyrektywą.

Artykuł 152

Istniejące weterynaryjne produkty lecznicze, pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i rejestracje

1. Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu weterynaryjnych produktów oraz rejestracje homeopatycznych weterynaryjnych produktów leczniczych wydane zgodnie z dyrektywą 2001/82/WE lub rozporządzeniem (WE) nr 726/2004 przed dniem 28 stycznia 2022 r. uznaje się za wydane zgodnie z niniejszym rozporządzeniem i w związku z tym podlegają one odpowiednim przepisom niniejszego rozporządzenia.

Pierwszy akapit niniejszego ustępu nie ma zastosowania do pozwoleń na dopuszczenie do obrotu przeciwdrobnoustrojowych weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających środki przeciwdrobnoustrojowe zarezerwowane do leczenia ludzi zgodnie z aktami wykonawczymi, o których mowa w art. 37 ust. 5.

2. Weterynaryjne produkty lecznicze wprowadzone do obrotu zgodnie z dyrektywą 2001/82/WE lub rozporządzeniem (WE) nr 726/2004 mogą być dostępne do dnia 29 stycznia 2027 r., nawet jeśli nie są one zgodne z niniejszym rozporządzeniem.
3. Na zasadzie odstępstwa od ust. 1 niniejszego artykułu okresy ochrony, o których mowa w art. 39, nie mają zastosowania do referencyjnych weterynaryjnych produktów leczniczych, na które wydano pozwolenie przed dniem 28 stycznia 2022 r., natomiast nadal mają w tym przypadku zastosowanie odpowiednie przepisy uchylonych aktów, o których mowa w ust. 1 niniejszego artykułu.

Artykuł 153

Przepisy przejściowe dotyczące aktów delegowanych i wykonawczych

1. Akty delegowane, o których mowa w art. 118 ust. 2, i akty wykonawcze, o których mowa w art. 37 ust. 5, art. 57 ust. 4, art. 77 ust. 6, art. 95 ust. 8, art. 99 ust. 6 i art. 104 ust. 7, przyjmuje się przed dniem 28 stycznia 2022 r. Te akty delegowane i wykonawcze stosuje się od dnia 28 stycznia 2022 r.

▼B

2. Bez uszczerbku dla daty rozpoczęcia stosowania niniejszego rozporządzenia Komisja przyjmuje akty delegowane, o których mowa w art. 37 ust. 4, najpóźniej do dnia 27 września 2021 r. Te akty delegowane stosuje się od dnia 28 stycznia 2022 r.

3. Bez uszczerbku dla daty rozpoczęcia stosowania niniejszego rozporządzenia Komisja przyjmuje akty delegowane, o których mowa w art. 57 ust. 3 i art. 146 ust. 2, i akty wykonawcze, o których mowa w art. 55 ust. 3 i art. 60 ust. 1, najpóźniej do dnia 27 stycznia 2021 r. Te akty delegowane i wykonawcze stosuje się od dnia 28 stycznia 2022 r.

4. Bez uszczerbku dla daty rozpoczęcia stosowania niniejszego rozporządzenia, Komisja przyjmuje akty delegowane, o których mowa w art. 109 ust. 1, i akty wykonawcze, o których mowa w art. 17 ust. 2 i 3, art. 93 ust. 2, art. 109 ust. 2 i art. 115 ust. 5, najpóźniej do dnia 29 stycznia 2025 r. Te akty delegowane i wykonawcze stosuje się najwcześniej od dnia 28 stycznia 2022 r.

5. Bez uszczerbku dla daty rozpoczęcia stosowania niniejszego rozporządzenia Komisja jest uprawniona do przyjmowania aktów delegowanych i wykonawczych przewidzianych w niniejszym rozporządzeniu od dnia 27 stycznia 2019 r. Te akty delegowane i wykonawcze stosuje się, o ile niniejsze rozporządzenie nie stanowi inaczej, od dnia 28 stycznia 2022 r.

Przyjmując akty delegowane i wykonawcze, o których mowa w niniejszym artykule, Komisja pozostawia dostatecznie dużo czasu między ich przyjęciem a rozpoczęciem ich stosowania.

*Artykuł 154***Utworzenie bazy danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii oraz bazy danych dotyczących wytwarzania i dystrybucji hurtowej**

Bez uszczerbku dla daty rozpoczęcia stosowania niniejszego rozporządzenia Agencja, we współpracy z państwami członkowskimi i Komisją, zgodnie z – odpowiednio – art. 74 i art. 91, zapewnia utworzenie bazy danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii oraz bazy danych dotyczących wytwarzania i dystrybucji hurtowej najpóźniej do dnia 28 stycznia 2022 r.

*Artykuł 155***Początkowy wkład właściwych organów do bazy danych produktów**

Najpóźniej do dnia 28 stycznia 2022 r. właściwe organy przekazują Agencji w formie elektronicznej informacje dotyczące wszystkich weterynaryjnych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w tym czasie w ich państwie członkowskim, stosując format, o którym mowa w art. 55 ust. 3 lit. a).

*Artykuł 156***Przegląd przepisów dotyczących oceny ryzyka dla środowiska**

Do dnia 28 stycznia 2022 r. Komisja przedstawi Parlamentowi Europejskiemu i Radzie sprawozdanie dotyczące studium wykonalności systemu monografii opartego na przeglądzie substancji czynnych oraz innych potencjalnych alternatyw dla oceny ryzyka dla środowiska weterynaryjnych produktów leczniczych, któremu w razie potrzeby towarzyszyć będzie wnioski ustawodawczy.



Artykuł 157

Sprawozdanie Komisji na temat tradycyjnych produktów roślinnych stosowanych w leczeniu zwierząt

Do dnia 29 stycznia 2027 r. Komisja przedstawi Parlamentowi Europejskiemu i Radzie sprawozdanie na temat tradycyjnych produktów roślinnych stosowanych w leczeniu zwierząt w Unii. W razie potrzeby Komisja przedstawi wniosek ustawodawczy w celu wprowadzenia uproszczonego systemu rejestracji tradycyjnych produktów roślinnych stosowanych w leczeniu zwierząt.

Państwa członkowskie dostarczają Komisji informacji na temat tradycyjnych produktów roślinnych stosowanych na ich terytorium.

Artykuł 158

Przegląd środków dotyczących zwierząt z rodziny koniowatych

Nie później niż dnia 29 stycznia 2025 r. Komisja przedstawi Parlamentowi Europejskiemu i Radzie sprawozdanie na temat jej oceny sytuacji w zakresie leczenia produktami leczniczymi zwierząt z rodziny koniowatych i ich wyłączenia z łańcucha żywnościowego, także w odniesieniu do przywozu zwierząt z rodziny koniowatych z państw trzecich, któremu w razie potrzeby towarzyszyć będą niezbędne działania ze strony Komisji, ze szczególnym uwzględnieniem zdrowia publicznego, dobrostanu zwierząt, ryzyka oszustwa i równych warunków działania z państwami trzecimi.

Artykuł 159

Przepisy przejściowe dotyczące niektórych certyfikatów dobrej praktyki wytwarzania

Bez uszczerbku dla daty rozpoczęcia stosowania niniejszego rozporządzenia obowiązki dotyczące certyfikatów dobrej praktyki wytwarzania dla inaktywowanych immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych wytwarzanych z patogenów i antygenów uzyskanych od zwierzęcia lub zwierząt w jednostce epidemiologicznej i wykorzystywanych do leczenia tego zwierzęcia lub tych zwierząt w tej samej jednostce epidemiologicznej lub do leczenia zwierzęcia lub zwierząt w jednostce o potwierdzonym powiązaniu epidemiologicznym stosuje się dopiero od daty rozpoczęcia stosowania aktów wykonawczych ustanawiających szczególne środki w zakresie dobrej praktyki wytwarzania tych weterynaryjnych produktów leczniczych, o których mowa w art. 93 ust. 2.

Artykuł 160

Wejście w życie i stosowanie

Niniejsze rozporządzenie wchodzi w życie dwudziestego dnia po jego opublikowaniu w *Dzienniku Urzędowym Unii Europejskiej*.

Niniejsze rozporządzenie stosuje się od dnia 28 stycznia 2022 r.

Niniejsze rozporządzenie wiąże w całości i jest bezpośrednio stosowane we wszystkich państwach członkowskich.

*ZAŁĄCZNIK I***INFORMACJE, O KTÓRYCH MOWA W ART. 8 UST. 1 LIT. A)**

1. Podstawa prawna wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.
2. Wnioskodawca
 - 2.1. Imię i nazwisko lub firma oraz stały adres lub siedziba statutowa wnioskodawcy
 - 2.2. Imię i nazwisko lub firma oraz stały adres lub siedziba statutowa producenta(-ów) lub importera(-ów) gotowego weterynaryjnego produktu leczniczego oraz imię i nazwisko lub firma oraz stały adres lub siedziba statutowa producenta(-ów) substancji czynnej(-ych)
 - 2.3. Nazwa i adres miejsc związanych z różnymi etapami wytwarzania, przewozu, kontroli i zwolnienia serii
3. Identyfikacja weterynaryjnego produktu leczniczego
 - 3.1. Nazwa weterynaryjnego produktu leczniczego i kod weterynaryjnej klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (kod ATCvet)
 - 3.2. Substancja(-e) czynna(-e) i, w stosownych przypadkach, rozcieńczalnik(-i)
 - 3.3. Moc lub, w przypadku immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego, aktywność biologiczna, siła działania lub miano
 - 3.4. Postać farmaceutyczna
 - 3.5. Droga podania
 - 3.6. Gatunki docelowe
4. Informacje dotyczące wytwarzania i nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii
 - 4.1. Udokumentowanie pozwolenia na wytwarzanie lub certyfikat dobrej praktyki wytwarzania
 - 4.2. Numer referencyjny pełnego opisu systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii
5. Informacje o weterynaryjnym produkcie leczniczym
 - 5.1. Propozycja charakterystyki produktu leczniczego sporządzona zgodnie z art. 35
 - 5.2. Opis ostatecznej prezentacji weterynaryjnego produktu leczniczego, w tym opakowania i oznakowania opakowania
 - 5.3. Propozycja tekstu informacyjnego, który będzie zamieszczony na opakowaniu bezpośrednim, opakowaniu zewnętrznym i ulotce dołączonej do opakowania zgodnie z art. 10–16
6. Inne informacje
 - 6.1. Wykaz państw, w których wydano pozwolenie na dopuszczenie do obrotu weterynaryjnego produktu leczniczego lub je cofnięto
 - 6.2. Kopie wszystkich charakterystyk produktu leczniczego objętych warunkami pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wydanych przez państwa członkowskie
 - 6.3. Wykaz państw, w których przedłożono lub odrzucono wnioski
 - 6.4. Wykaz państw członkowskich, w których weterynaryjny produkt leczniczy ma być wprowadzony do obrotu
 - 6.5. Krytyczne sprawozdania ekspertów dotyczące jakości, bezpieczeństwa i skuteczności weterynaryjnego produktu leczniczego

▼ **M1***ZAŁĄCZNIK II***WYMOGI, O KTÓRYCH MOWA W ART. 8 UST. 1 LIT. B)****Spis treści****SEKCJA I ZASADY I WYMOGI OGÓLNE****I.1. Zasady ogólne****I.2. Wymogi dotyczące zawartości dokumentacji****I.2.1. Część 1: Streszczenie dokumentacji****I.2.2. Część 2: Dokumentacja dotycząca jakości (informacje fizykochemiczne, biologiczne lub mikrobiologiczne)****I.2.3. Część 3: Dokumentacja dotycząca bezpieczeństwa (badania bezpieczeństwa i pozostałości)****I.2.4. Część 4: Dokumentacja dotycząca skuteczności (badania przedkliniczne i badania kliniczne)****I.2.5. Szczegółowe wymogi dotyczące różnych rodzajów weterynaryjnych produktów leczniczych lub dokumentacji do celów uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu****SEKCJA II WYMOGI DOTYCZĄCE WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH INNYCH NIŻ BIOLOGICZNE WETERYNARYJNE PRODUKTY LECZNICZE****II.1. Część 1: Streszczenie dokumentacji****II.2. Część 2: Dokumentacja dotycząca jakości (informacje fizykochemiczne, biologiczne lub mikrobiologiczne)****II.2A. Opis produktu****II.2A1. Skład jakościowy i ilościowy****II.2A2. Opracowanie produktu****II.2B. Opis metody wytwarzania****II.2C. Wytwarzanie i kontrola materiału wyjściowego****II.2C1. Substancje czynne****II.2C1.1. Substancje czynne wymienione w farmakopeach****II.2C1.2. Substancje czynne niewymienione w farmakopei****II.2C1.3. Cechy fizykochemiczne mogące wpływać na biodostępność****II.2C2. Substancje pomocnicze****II.2C3. Opakowanie (opakowania i systemy zamykania)****II.2C3.1. Substancja czynna****II.2C3.2. Produkt gotowy****II.2C4. Substancje pochodzenia biologicznego****II.2D. Badania kontrolne prowadzone na półproduktach wyodrębnionych w trakcie procesu wytwarzania****II.2E. Badania kontrolne produktu gotowego****II.2E1. Ogólna charakterystyka produktu gotowego****II.2E2. Identyfikacja i oznaczenie substancji czynnej****II.2E3. Identyfikacja i oznaczenie składników substancji pomocniczej****II.2E4. Kontrole mikrobiologiczne****II.2E5. Jednorodność między kolejnymi seriami****II.2E6. Inne kontrole**

▼ M1**II.2F. Badanie stabilności****II.2F1. Substancje czynne****II.2F2. Produkt gotowy****II.2G. Inne informacje****II.3. Część 3: Dokumentacja dotycząca bezpieczeństwa (badania bezpieczeństwa i pozostałości)****II.3A. Badania bezpieczeństwa****II.3A1. Dokładna identyfikacja produktu i jego substancji czynnych****II.3A2. Farmakologia****II.3A2.1 Farmakodynamika****II.3A2.2 Farmakokinetyka****II.3A3. Toksykologia****II.3A4. Inne wymagania****II.3A.4.1 Badania specjalne****II.3A4.2. Obserwacje u ludzi****II.3A4.3. Rozwój oporności i związane z tym zagrożenie dla ludzi****II.3A5. Bezpieczeństwo użytkownika****II.3A6. Ocena ryzyka dla środowiska naturalnego****II.3B. Badania pozostałości****II.3B1. Identyfikacja produktu****II.3B2. Zanikanie pozostałości (metabolizm i kinetyka pozostałości)****II.3B3. Metoda analityczna dotycząca pozostałości****II.4. Część 4: Dokumentacja dotycząca skuteczności (badania przedkliniczne i badania kliniczne)****II.4A. Badania przedkliniczne****II.4A1. Farmakologia****II.4A1.1. Farmakodynamika****II.4A1.2. Farmakokinetyka****II.4A2. Rozwój oporności i związane z tym zagrożenie dla zwierząt****II.4A3. Określenie i potwierdzenie dawki****II.4A4. Tolerancja u docelowych gatunków zwierząt****II.4B. Badania kliniczne****II.4B1. Zasady ogólne****II.4B2. Dokumentacja****II.4AB2.1. Wyniki badań przedklinicznych****II.4AB2.2. Wyniki badań klinicznych**

▼ M1**SEKCJA III WYMOGI DOTYCZĄCE BIOLOGICZNYCH WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH****SEKCJA IIIa WYMOGI DOTYCZĄCE BIOLOGICZNYCH WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH INNYCH NIŻ IMMUNOLOGICZNE WETERYNARYJNE PRODUKTY LECZNICZE****IIIa.1. Część 1: Streszczenie dokumentacji****IIIa.2. Część 2: Dokumentacja dotycząca jakości (informacje fizykochemiczne, biologiczne lub mikrobiologiczne)****IIIa.2A. Opis produktu****IIIa.2A1. Skład jakościowy i ilościowy****IIIa.2A2. Opracowanie produktu****IIIa.2A3. Charakterystyka****IIIa.2A3.1. Wyznaczanie struktury i innych właściwości****IIIa.2A3.2. Zanieczyszczenia****IIIa.2B. Opis metody wytwarzania****IIIa.2C. Wytwarzanie i kontrola materiałów wyjściowych****IIIa.2C1. Materiały wyjściowe wymienione w farmakopeach****IIIa.2C2. Materiały wyjściowe niewymienione w farmakopei****IIIa.2C2.1. Materiały wyjściowe pochodzenia biologicznego****IIIa.2C2.2. Materiały wyjściowe pochodzenia niebiologicznego****IIIa.2D. Badania kontrolne w trakcie procesu wytwarzania****IIIa.2E. Badania kontrolne produktu gotowego****IIIa.2E1. Specyfikacja produktu gotowego****IIIa.2E2. Opisy metod badań warunkujących zwolnienie partii i walidacja tych badań****IIIa.2E3. Wzorce lub materiały porównawcze****IIIa.2F. Jednorodność między kolejnymi seriami****IIIa.2F1. Substancja czynna****IIIa.2F2. Produkt gotowy****IIIa.2G. Badania stabilności****IIIa.2H. Inne informacje****IIIa.3. Część 3: Dokumentacja dotycząca bezpieczeństwa (badania bezpieczeństwa i pozostałości)****IIIa.3A. Badania bezpieczeństwa****IIIa.3A1. Dokładna identyfikacja produktu i jego substancji czynnych:****IIIa.3A2. Farmakologia****IIIa.3A2.1. Farmakodynamika****IIIa.3A2.2. Farmakokinetyka****IIIa.3A3. Toksykologia****IIIa.3A3.1. Toksyczność pojedynczej dawki****IIIa.3A3.2. Toksyczność powtórnej dawki**

▼ M1

- IIIa.3A3.3. Tolerancja gatunków docelowych
- IIIa.3A3.4. Toksyczność reprodukcyjna, w tym toksyczność rozwojowa
- IIIa.3A3.5. Genotoksyczność
- IIIa.3A3.6. Rakotwórczość
- IIIa.3A3.7. Wyjątki
- IIIa.3A4. Inne wymogi
- IIIa.3A4.1. Badania specjalne
- IIIa.3A4.2. Obserwacje u ludzi
- IIIa.3A4.3. Rozwój oporności i związane z tym zagrożenie dla ludzi
- IIIa.3A5. Bezpieczeństwo użytkownika
- IIIa.3A6. Ocena ryzyka dla środowiska naturalnego
- IIIa.3A6.1. Ocena ryzyka dla środowiska dotyczącego weterynaryjnych produktów leczniczych niezawierających organizmów zmodyfikowanych genetycznie lub niezłożonych z takich organizmów
- IIIa.3A6.2. Ocena ryzyka dla środowiska dotyczącego weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających organizmy zmodyfikowane genetycznie lub z nich złożonych
- IIIa.3B. Badania pozostałości
- IIIa.3B1. Identyfikacja produktu
- IIIa.3B2. Zanikanie pozostałości
- IIIa.3B3. Metoda analityczna dotycząca pozostałości
- IIIa.4. Część 4: Dokumentacja dotycząca skuteczności (badania przedkliniczne i badania kliniczne)
- IIIa.4A. Badania przedkliniczne
- IIIa.4A1. Farmakologia
- IIIa.4A1.1. Farmakodynamika
- IIIa.4A1.2. Farmakokinetyka
- IIIa.4A2. Rozwój oporności i związane z tym zagrożenie dla zwierząt
- IIIa.4A3. Określenie i potwierdzenie dawki
- IIIa.4A4. Tolerancja u docelowych gatunków zwierząt
- IIIa.4B. Badania kliniczne
- IIIa.4B1. Zasady ogólne
- IIIa.4B2. Dokumentacja
- IIIa.4B2.1. Wyniki badań przedklinicznych
- IIIa.4B2.2. Wyniki badań klinicznych

▼ M1**SEKCJA IIIb WYMOGI DOTYCZĄCE IMMUNOLOGICZNYCH WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH**

- IIIb.1. Część 1: Streszczenie dokumentacji**
- IIIb.2. Część 2: Dokumentacja dotycząca jakości (informacje fizykochemiczne, biologiczne i mikrobiologiczne)**
 - IIIb.2.A. Opis produktu**
 - IIIb.2A1. Skład jakościowy i ilościowy**
 - IIIb.2A2. Opracowanie produktu**
 - IIIb.2B. Opis metody wytwarzania**
 - IIIb.2C. Wytwarzanie i kontrola materiałów wyjściowych**
 - IIIb.2C1. Materiały wyjściowe wymienione w farmakopeach**
 - IIIb.2C2. Materiały wyjściowe niewymienione w farmakopei**
 - IIIb.2C2.1. Materiały wyjściowe pochodzenia biologicznego**
 - IIIb.2C2.2. Materiały wyjściowe pochodzenia niebiologicznego**
 - IIIb.2D. Badania kontrolne w trakcie procesu wytwarzania**
 - IIIb.2E. Badania kontrolne produktu gotowego**
 - IIIb.2F. Jednorodność między kolejnymi seriami**
 - IIIb.2G. Badania stabilności**
 - IIIb.2H. Inne informacje**
- IIIb.3. Część 3: Dokumentacja dotycząca bezpieczeństwa (badania bezpieczeństwa i pozostałości)**
 - IIIb.3A. Wymogi ogólne**
 - IIIb.3B. Badania przedkliniczne**
 - IIIb.3C. Badania kliniczne**
 - IIIb.3D. Ocena ryzyka dla środowiska naturalnego**
 - IIIb.3E. Ocena wymagana w przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających organizmy zmodyfikowane genetycznie lub z nich złożonych**
 - IIIb.3F. Badania pozostałości, które należy włączyć do badań przedklinicznych**
- IIIb.4. Część 4: Dokumentacja dotycząca skuteczności (badania przedkliniczne i badania kliniczne)**
 - IIIb.4A. Wymogi ogólne**
 - IIIb.4B. Badania przedkliniczne**
 - IIIb.4C. Badania kliniczne**

SEKCJA IV WYMAGANIA DOTYCZĄCE OKREŚLONYCH WNIOSKÓW O POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

- IV.1. Wnioski dotyczące odtwórczych weterynaryjnych produktów leczniczych**
- IV.2. Wnioski dotyczące hybrydowych weterynaryjnych produktów leczniczych**
- IV.3. Wnioski dotyczące złożonych weterynaryjnych produktów leczniczych**
- IV.4. Wnioski oparte na świadomej zgodzie**
- IV.5. Wnioski oparte na danych bibliograficznych**
- IV.6. Wnioski dotyczące ograniczonych rynków**
- IV.7. Wnioski w wyjątkowych okolicznościach**

▼ M1**SEKCJA V WYMAGANIA DOTYCZĄCE WNIOSKÓW O POZWOLENIE
NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU DLA SZCZEGÓLNYCH
WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH**

- V.1. Nowatorskie weterynaryjne produkty lecznicze**
 - V.1.1. Wymogi ogólne**
 - V.1.2. Wymogi dotyczące jakości**
 - V.1.3. Wymogi w zakresie bezpieczeństwa**
 - V.1.4. Wymogi w zakresie skuteczności**
 - V.1.5. Szczególne wymogi dotyczące danych dla poszczególnych rodzajów nowatorskich terapii**
 - V.1.5.1. Zasady**
 - V.1.5.2. Weterynaryjne produkty lecznicze terapii genowej**
 - V.1.5.3. Weterynaryjne produkty lecznicze do celów medycyny regeneracyjnej, inżynierii tkankowej i terapii komórkowej**
 - V.1.5.4. Weterynaryjny produkt leczniczy przeznaczony specjalnie do celów terapii fagowej**
 - V.1.5.5. Weterynaryjny produkt leczniczy uzyskany przy pomocy nanotechnologii**
 - V.1.5.6. Produkty terapii antysensownej RNA i terapii interferencyjnej RNA**
- V.2. Główny zbiór danych dotyczących antygeny szczepionkowego**
- V.3. Dokumentacja wielu szczepów**
- V.4. Technologia platformy szczepionkowej**
- V.5. Dopuszczone do obrotu homeopatyczne weterynaryjne produkty lecznicze.**

▼ **M1**

SEKCJA I

ZASADY I WYMOGI OGÓLNE**I.1. Zasady ogólne**

- I.1.1. Dokumentację dołączoną do wniosku o dopuszczenie do obrotu na podstawie art. 8 i 18–25 przedstawia się zgodnie z wymaganiami określonymi w niniejszym załączniku i z uwzględnieniem wytycznych zawartych w opublikowanych przez Komisję dokumentach oraz wymogów dotyczących formatu elektronicznego opublikowanych przez Agencję.
- I.1.2. Gromadząc dokumentację w celu przedłożenia wniosku o dopuszczenie do obrotu, wnioskodawcy biorą także pod uwagę najnowszą weterynaryjną wiedzę medyczną oraz naukowe wytyczne odnoszące się do jakości, bezpieczeństwa i skuteczności weterynaryjnych produktów leczniczych opublikowane przez Agencję.
- I.1.3. W przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych do odpowiednich części dokumentacji stosuje się wszystkie odpowiednie monografie Farmakopei Europejskiej, w tym monografie ogólne i rozdziały ogólne.
- I.1.4. Procesy wytwarzania substancji czynnej lub substancji czynnych i produktu gotowego są zgodne z dobrą praktyką wytwarzania (GMP).
- I.1.5. 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.

▼ **M2**

- I.1.6. Badania farmakologiczne, toksykologiczne, pozostałości i przedkliniczne badania bezpieczeństwa przeprowadza się zgodnie z przepisami odnoszącymi się do dobrej praktyki laboratoryjnej (GLP) ustanowionymi w dyrektywie 2004/10/WE ⁽¹⁾ i dyrektywie 2004/9/WE ⁽²⁾ Parlamentu Europejskiego i Rady.

▼ **M1**

- I.1.7. Wszystkie eksperymenty na zwierzętach przeprowadza się, biorąc pod uwagę zasady określone w dyrektywie 2010/63/UE, niezależnie od miejsca prowadzenia eksperymentu.
- I.1.8. W dokumentacji, w postaci osobnego dokumentu, należy zamieścić ocenę ryzyka dla środowiska związanego z uwolnieniem weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających organizmy zmodyfikowane genetycznie (GMO) lub złożonych z tych organizmów w rozumieniu art. 2 dyrektywy 2001/18/WE. Informacje przedstawiane są zgodnie z przepisami dyrektywy 2001/18/WE, z uwzględnieniem wytycznych opublikowanych przez Komisję.
- I.1.9. W części 1 dokumentacji dołączonej do wniosku o dopuszczenie do obrotu wnioskodawca potwierdza, że żadne przekazane dane dotyczące jakości, bezpieczeństwa i skuteczności weterynaryjnego produktu leczniczego, w tym dane ogólnodostępne, nie podlegają ochronie dokumentacji technicznej.

⁽¹⁾ Dyrektywa 2004/10/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 11 lutego 2004 r. w sprawie harmonizacji przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych odnoszących się do stosowania zasad dobrej praktyki laboratoryjnej i weryfikacji jej stosowania na potrzeby badań substancji chemicznych (Dz.U. L 50 z 20.2.2004, s. 44).

⁽²⁾ Dyrektywa 2004/9/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 11 lutego 2004 r. w sprawie kontroli i weryfikacji dobrej praktyki laboratoryjnej (DPL) (Dz.U. L 50 z 20.2.2004, s. 28).

▼ **M1****I.2. Wymogi dotyczące zawartości dokumentacji**

Każda dokumentacja dołączona do wniosku o dopuszczenie do obrotu weterynaryjnego produktu leczniczego składa się z następujących części:

I.2.1. Część 1: Streszczenie dokumentacji

Część 1 zawiera poniższe informacje administracyjne wymienione w załączniku I:

- a) część 1 A: pkt 1–4 i 6.1–6.4;
- b) część 1B: pkt 5;
- c) część 1C: pkt 6.5.

Jeżeli chodzi o część 1B pkt 5.1 w związku z art. 35 ust. 1 lit. 1), wniosek zawierający propozycję klasyfikacji weterynaryjnego produktu leczniczego jako „wydawanego bez recepty weterynaryjnej” zawiera krytyczny przegląd charakterystyki produktu mający na celu uzasadnienie takiej klasyfikacji, z uwzględnieniem bezpieczeństwa zwierząt docelowych i innych niż docelowe, zdrowia publicznego oraz bezpieczeństwa środowiska, jak opisano w kryteriach zawartych w art. 34 ust. 3 lit. a)–g).

Każde krytyczne sprawozdanie eksperta 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 aspektów istotnych dla oceny jakości, bezpieczeństwa i skuteczności weterynaryjnego produktu leczniczego. Podaje się w nim szczegółowe wyniki przedstawionych badań i prób oraz dokładne odniesienia bibliograficzne. Należy przekazać kopie zamieszczonych odniesień bibliograficznych.

Krytyczne sprawozdania ekspertów są podpisane i datowane przez ich autora oraz dołącza się do nich informacje dotyczące wykształcenia, przeszkolenia oraz doświadczenia zawodowego autora. Określa się zawodowy stosunek autora do wnioskodawcy.

Krytyczne sprawozdania ekspertów oraz dodatki zawierają precyzyjne i jasne odniesienia do informacji zawartych w dokumentacji technicznej.

Jeżeli część 2 przedstawiono przy użyciu formatu wspólnego dokumentu technicznego (CTD), do celów krytycznego sprawozdania eksperta na temat jakości wykorzystuje się format ogólnego streszczenia jakości.

W przypadku części 3 i 4 krytyczne sprawozdanie eksperta zawiera również podsumowanie w postaci tabeli wszystkich przekazanych dokumentów technicznych i istotnych danych.

I.2.2. Część 2: Dokumentacja dotycząca jakości (informacje fizykochemiczne, biologiczne lub mikrobiologiczne)

- 1) Dane dotyczące jakości farmaceutycznej (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.

▼ M1

- 2) Zastosowanie mają wszystkie monografie, w tym monografie szczególne, ogólne i rozdziały ogólne Farmakopei Europejskiej. W przypadku immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych zastosowanie mają wszystkie monografie, w tym monografie szczególne, ogólne i rozdziały ogólne Farmakopei Europejskiej, chyba że uzasadnione jest inne rozwiązanie. W przypadku braku monografii Farmakopei Europejskiej można zastosować monografię farmakopei państwa członkowskiego. W przypadku, w którym substancja nie jest opisana ani w Farmakopei Europejskiej, ani w żadnej innej farmakopei państwa członkowskiego, można zaakceptować zgodność z monografią farmakopei państwa trzeciego pod warunkiem wykazania jej odpowiedniości; 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.
- 3) Jeżeli stosuje się badania inne niż wspomniane w farmakopei, ich wykorzystanie uzasadnia się, przedstawiając dowód na to, że materiały spełniałyby wymogi jakości monografii odpowiedniej farmakopei, jeżeli przebadano by je pod kątem zgodności z farmakopeą.
- 4) Wszystkie procedury badawcze do celów analizy i kontroli jakości uwzględniają ustalone wytyczne i wymogi. Należy przekazać wyniki badań walidacyjnych. Wszystkie procedury badawcze są opisane wystarczająco szczegółowo, tak aby w przypadku wniosku właściwego organu można było je powtórzyć w badaniach kontrolnych oraz aby zapewnić właściwemu organowi możliwość przeprowadzenia odpowiedniej oceny. Specjalistyczną aparaturę i specjalistyczne wyposażenie, które mogą być zastosowane, odpowiednio się opisuje, a w stosownych przypadkach dołącza się schemat. 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.
- 5) Jeśli jest to możliwe, stosuje się chemiczny i biologiczny materiał porównawczy z Farmakopei Europejskiej. Jeżeli stosowane są inne preparaty odniesienia i wzorce, są one określone i szczegółowo opisywane.
- 6) Dane dotyczące jakości farmaceutycznej (fizykochemiczne, biologiczne lub mikrobiologiczne) substancji czynnej lub produktu gotowego można włączyć do dokumentacji w formacie wspólnego dokumentu technicznego (CTD).
- 7) W przypadku biologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych, w tym immunologicznych, do dokumentacji włącza się informacje o rozpuszczalnikach potrzebnych do sporządzenia preparatu produktu końcowego. Biologiczny 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 rozpuszczalnik. Rozpuszczalniki dostarczane z biologicznymi weterynaryjnymi produktami leczniczymi mogą być pakowane razem z fiolkami substancji czynnej lub osobno.
- 8) Zgodnie z dyrektywą 2010/63/UE oraz Europejską konwencją o ochronie zwierząt kręgowych używanych do celów doświadczalnych oraz do innych celów naukowych badania przeprowadza się w taki sposób, aby wykorzystywać jak najmniejszą liczbę zwierząt i powodować jak najmniej bólu, cierpienia, dys stresu lub trwałego uszkodzenia. Stosuje się alternatywne badanie *in vitro*, o ile jest dostępne, jeżeli prowadzi to do zastąpienia lub ograniczenia wykorzystania zwierząt lub zmniejszenia ich cierpienia.

▼ **M1**I.2.3. ***Część 3: Dokumentacja dotycząca bezpieczeństwa (badania bezpieczeństwa i pozostałości)***

- 1) Dokumentacja dotycząca badań bezpieczeństwa składa się z następujących elementów:
 - a) zestawienia badań przeprowadzonych zgodnie z niniejszą częścią, ze szczegółowymi odniesieniami do opublikowanej literatury zawierającej obiektywne omówienie wszystkich uzyskanych wyników. Należy wskazać i omówić pominięcie jakichkolwiek wymienionych badań lub prób oraz włączenie alternatywnego rodzaju badania;

▼ **M2**

- b) poświadczenie zgodności z dobrą praktyką laboratoryjną (GLP) w przypadku przedklinicznych badań bezpieczeństwa, w stosownych przypadkach, wraz z omówieniem wkładu, jaki do ogólnej oceny ryzyka mogą wnieść jakiegokolwiek badania niespełniające wymagań GLP, oraz uzasadnieniem statusu badań niespełniających wymagań GLP.

▼ **M1**

- 2) Dokumentacja ta zawiera:
 - a) wykaz wszystkich badań i prób zawartych w dokumentacji,
 - b) uzasadnienie pominięcia jakiegokolwiek rodzaju badania i próby,
 - c) wyjaśnienie włączenia alternatywnego rodzaju badania lub próby,
 - d) omówienie wkładu, jaki do ogólnej oceny ryzyka mogą wnieść jakiegokolwiek badania lub próby niespełniające wymagań dobrej praktyki laboratoryjnej, oraz uzasadnieniem statusu badań i prób niespełniających wymagań GLP.

I.2.4. ***Część 4: Dokumentacja dotycząca skuteczności (badania przedkliniczne i badania kliniczne)***

- 1) Dokumentacja dotycząca skuteczności zawiera całą dokumentację przedkliniczną i kliniczną, bez względu na to, czy są one korzystne, czy niekorzystne dla weterynaryjnych produktów leczniczych, co ma na celu umożliwienie dokonania obiektywnej ogólnej oceny stosunku korzyści do ryzyka w odniesieniu do produktu.
- 2) Dokumentacja dotycząca badań skuteczności składa się z następujących elementów:
 - a) zestawienia badań przeprowadzonych zgodnie z niniejszą częścią, ze szczegółowymi odniesieniami do opublikowanej literatury zawierającej obiektywne omówienie wszystkich uzyskanych wyników. Należy wskazać i omówić pominięcie jakichkolwiek wymienionych badań lub prób oraz włączenie alternatywnego rodzaju badania;

▼ **M2**

- b) poświadczenie zgodności z dobrą praktyką laboratoryjną (GLP) w przypadku przedklinicznych badań bezpieczeństwa, w stosownych przypadkach, wraz z omówieniem wkładu, jaki do ogólnej oceny ryzyka mogą wnieść jakiegokolwiek badania niespełniające wymagań GLP, oraz uzasadnieniem statusu badań niespełniających wymagań GLP.

▼ **M1**

- 3) Dokumentacja ta zawiera:
 - a) wykaz wszystkich badań przedstawionych w dokumentacji,
 - b) uzasadnienie pominięcia jakiegokolwiek rodzaju badania,
 - c) wyjaśnienie włączenia alternatywnego rodzaju badania.

▼ M1

- 4) Celem prób opisanych w niniejszej części jest wykazanie skuteczności 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 dopuszczenie do obrotu.
- 5) Wszystkie próby skuteczności przeprowadza się zgodnie ze szczegółowym protokołem prób, który jest zarejestrowany na piśmie przed ich rozpoczęciem. Dobrostan zwierząt użytych do badań podlega nadzorowi weterynaryjnemu i jest brany pod uwagę podczas opracowywania każdego protokołu badań i podczas całego okresu prowadzenia badań.
- 6) Badania kliniczne (badania terenowe) przeprowadza się zgodnie z ustalonymi zasadami dobrej praktyki klinicznej, chyba że uzasadnione jest inne postępowanie.
- 7) Przed rozpoczęciem jakiegokolwiek badania terenowego należy uzyskać i udokumentować świadomą zgodę właściciela zwierząt, które będą użyte w badaniu. Właściciel zwierząt jest w szczególności informowany na piśmie o konsekwencjach wzięcia udziału w badaniu, a dotyczących późniejszego usunięcia leczonych zwierząt lub pozyskiwania środków spożywczych od leczonych zwierząt.

1.2.5. *Szczegółowe wymogi dotyczące różnych rodzajów weterynaryjnych produktów leczniczych lub dokumentacji do celów uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu*

- 1) Szczegółowe wymogi dotyczące różnych rodzajów weterynaryjnych produktów leczniczych lub konkretnych rodzajów dokumentacji do celów uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu określono w następujących sekcjach niniejszego załącznika:
 - a) w sekcji II opisano znormalizowane wymagania dotyczące wniosków w sprawie weterynaryjnych produktów leczniczych innych niż biologiczne weterynaryjne produkty lecznicze;
 - b) w sekcji III opisano znormalizowane wymagania dotyczące wniosków w sprawie biologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych:
 - (i) w sekcji IIIa opisano znormalizowane wymagania dotyczące wniosków w sprawie biologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych innych niż immunologiczne weterynaryjne produkty lecznicze;
 - (ii) w sekcji IIIb opisano znormalizowane wymagania dotyczące wniosków w sprawie immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych;
 - c) w sekcji IV opisano wymagania dotyczące konkretnych rodzajów dokumentacji do celów uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;
 - d) w sekcji V opisano wymagania dotyczące dokumentacji dla szczególnych rodzajów weterynaryjnych produktów leczniczych.

SEKCJA II

WYMOGI DOTYCZĄCE WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH INNYCH NIŻ BIOLOGICZNE WETERYNARYJNE PRODUKTY LECZNICZE

Do weterynaryjnych produktów leczniczych innych niż biologiczne weterynaryjne produkty lecznicze stosuje się następujące szczegółowe wymagania, o ile w sekcji IV nie określono inaczej.

II.1. *Część 1: Streszczenie dokumentacji*

Należy odwołać się do sekcji I.

II.2. *Część 2: Dokumentacja dotycząca jakości (informacje fizykochemiczne, biologiczne lub mikrobiologiczne)*

▼ M1**II.2A. Opis produktu****II.2A1. Skład jakościowy i ilościowy**

- 1) Skład jakościowy wszystkich składników produktu leczniczego oznacza oznaczenie lub opis:
 - a) substancji czynnych,
 - b) substancji pomocniczych, składników substancji pomocniczych, niezależnie od ich charakteru lub użytej ilości, włączając substancje barwiące, konserwanty, adiuwanty, stabilizatory, zagęszczacze, emulgatory, substancje zapachowe i aromaty;
 - c) innych składników zewnętrznej powłoki weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania doustnego lub podawania zwierzętom w inny sposób, np. kapsułki, kapsułki żelatynowe, wyroby wewnątrzprzełykowe;
 - d) wszelkich istotnych danych dotyczących opakowania bezpośredniego i ewentualnie opakowania zewnętrznego oraz, w stosownych przypadkach, rodzaju zamknięcia, wraz z informacjami szczegółowymi dotyczącymi urządzenia, za którego pomocą weterynaryjny produkt leczniczy będzie stosowany lub podawany oraz które będzie dostarczane wraz z produktem leczniczym.
- 2) Powszechna terminologia stosowana przy opisywaniu składników weterynaryjnych produktów leczniczych, niezależnie od zastosowania innych przepisów art. 8, oznacza:
 - a) w odniesieniu do substancji, które występują w Farmakopei Europejskiej lub w przeciwnym razie w farmakopei krajowej jednego z państw członkowskich – tytuł główny na początku danej monografii, z odniesieniem do danej farmakopei;
 - b) 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;
 - c) składniki, które nie posiadają międzynarodowej niezastrzeżonej nazwy lub dokładnego naukowego przeznaczenia, opisuje się stwierdzeniem, jak i z czego zostały przygotowane, w stosownych przypadkach uzupełnionym innymi istotnymi informacjami szczegółowymi;
 - d) w odniesieniu do substancji barwiących – oznaczenie za pomocą kodu „E” przypisanego im w dyrektywie Parlamentu Europejskiego i Rady 2009/35/WE.
- 3) W celu podania ilościowego składu wszystkich substancji czynnych i substancji pomocniczych weterynaryjnych produktów leczniczych konieczne jest, w zależności od danej postaci farmaceutycznej, podanie masy lub liczby jednostek aktywności biologicznej każdej substancji czynnej bądź na jednostkę dawki lub na jednostkę masy albo objętości każdej substancji czynnej i substancji pomocniczej.
- 4) Jednostki aktywności biologicznej stosuje się w odniesieniu do substancji, które nie mogą być określone chemicznie. W przypadku, w którym określono jednostkę międzynarodową aktywności biologicznej, jest ona stosowana. W przypadku braku określenia tej jednostki międzynarodowej należy określić jednostki aktywności biologicznej w taki sposób, aby dostarczyć jednoznacznych informacji na temat aktywności substancji, stosując gdzie właściwe działy Farmakopei Europejskiej.

▼ **M1**

- 5) Skład ilościowy uzupełnia się:
 - a) 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;
 - b) w odniesieniu do weterynaryjnych produktów leczniczych 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;
 - c) w odniesieniu do postaci farmaceutycznych podawanych w odmierzonych ilościach: o masę lub jednostki aktywności biologicznej każdej substancji czynnej na odmierzaną ilość.
- 6) 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 molekułę.
- 7) W przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających substancję czynną, która jest przedmiotem wniosku o dopuszczenie do obrotu w Unii po raz pierwszy, określenie ilościowe substancji czynnej, która jest solą lub wodzianem, wyraża się systematycznie masą jednostki lub jednostek aktywnych w molekułę. Wszystkie późniejsze weterynaryjne produkty lecznicze dopuszczone w państwach członkowskich posiadają skład ilościowy stwierdzony dla tej samej substancji czynnej w taki sam sposób.

II.2A2. Opracowanie produktu

- 1) Przedstawia się wyjaśnienie w odniesieniu do wyboru składu, składników, opakowania, zamierzonej funkcji substancji pomocniczych w produkcie gotowym oraz metody wytwarzania, w tym uzasadnienie wyboru tej metody i szczegółowe informacje na temat procesów sterylizacji lub procedur aseptycznych wykorzystanych w przypadku produktu gotowego. Wyjaśnienie to jest poparte danymi naukowymi dotyczącymi leków rozwojowych. Wskazuje 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 dopuszczenie do obrotu.
- 2) W każdym przypadku, gdy istnieje ryzyko wystąpienia interakcji między produktem gotowym a opakowaniem podstawowym, przedkłada się badanie tej interakcji, zwłaszcza gdy dotyczy to preparatów do wstrzyknięć.
- 3) Proponowane rozmiary opakowań należy uzasadnić w odniesieniu do proponowanej drogi podania, dawkowania oraz gatunków docelowych, w szczególności w przypadku przeciwdrobnoustrojowych substancji (czynnych).
- 4) W przypadku dołączenia do produktu gotowego urządzenia dozującego wykazuje się dokładność dawek.
- 5) Jeżeli zaleca się stosowanie testu towarzyszącego wraz z produktem gotowym (np. testu diagnostycznego), należy przekazać istotne informacje na temat tego testu.
- 6) W przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych do dodania do pasz przedstawia się informacje dotyczące wskaźników włączania, instrukcji dodawania, jednorodności w paszy i kompatybilnych/odpowiednich pasz.

▼ **M1****II.2B. Opis metody wytwarzania**

- 1) Dołączony do wniosku o dopuszczenie do obrotu opis metody wytwarzania, o którym mowa w art. 8, sporządza się w taki sposób, aby odpowiednio streścić informacje na temat charakteru zastosowanych działań.
- 2) W tym celu zawiera on co najmniej:
 - a) dokładną formułę wytwarzania w odniesieniu do proponowanych komercyjnych wielkości serii wraz z ilościowymi danymi szczegółowymi dotyczącymi wszystkich użytych substancji. Wyszczególnia się każdą substancję, która może zniknąć w trakcie wytwarzania; podaje się każdą nadwyżkę wsadu;
 - b) opis poszczególnych etapów wytwarzania wraz z informacjami na temat warunków operacyjnych procesów ujętymi w formie opisowej uzupełnionej wykresem przedstawiającym przebieg procesu;
 - c) w przypadku wytwarzania ciągłego – pełne szczegółowe informacje dotyczące środków ostrożności wdrożonych w celu zapewnienia homogeniczności produktu gotowego. Należy przekazać informacje na temat tego, w jaki sposób definiuje się seria (na przykład seria wyrażona w przedziale czasu lub ilości produktu; dodatkowo można ją wyrażać w zakresach);
 - d) wykaz kontroli wewnątrzprocesowych, w tym etap wytwarzania, na którym są przeprowadzane, oraz kryteria akceptacji;
 - e) badania doświadczalne potwierdzające proces wytwarzania oraz, w stosownych przypadkach, system walidacji procesu w seriach produkcyjnych;
 - f) w odniesieniu do sterylnych produktów, gdy stosowane są niefarmakopealne warunki sterylizacji – szczegółowe informacje o procesie sterylizacji lub zastosowanych procedurach aseptycznych.

II.2C. Wytwarzanie i kontrola materiału wyjściowego

- 1) Co celów niniejszego punktu „materiały wyjściowe” oznaczają substancje czynne, substancje pomocnicze i opakowanie (opakowanie bezpośrednie z systemem zamykania i, w stosownych przypadkach, opakowanie zewnętrzne oraz wszelkie urządzenia dozujące dołączone do weterynaryjnego produktu leczniczego).
- 2) Dokumentacja zawiera specyfikacje i informacje dotyczące badań przeprowadzanych dla celów kontroli jakości wszystkich serii materiałów wyjściowych.
- 3) Rutynowe badania przeprowadzane na materiałach wyjściowych przeprowadza się w taki sam sposób, jak wskazano w dokumentacji.
- 4) Jeżeli w odniesieniu do materiału wyjściowego, substancji czynnej lub substancji pomocniczej Europejska Dyrekcja ds. Jakości Leków i Opieki Zdrowotnej wydała certyfikat zgodności, stanowi on odniesienie do odpowiedniej monografii Farmakopei Europejskiej.
- 5) W przypadku odesłań do certyfikatu 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 i Opieki Zdrowotnej. W przypadku uzupełnienia i podpisania pola „rubryka dostępu” w certyfikacie uznaje się ten wymóg za spełniony bez konieczności dodatkowego zapewnienia.

▼ **M1**

- 6) Świadczenia analizy przedstawiane są dla materiałów wyjściowych w celu wykazania zgodności z określoną specyfikacją.

II.2C1. Substancje czynne

- 1) Wymagane dane przekazuje się na jeden z trzech sposobów określonych w pkt 2–4.
- 2) Przekazuje się następujące informacje:

- a) informacje na temat tożsamości, struktury oraz wykaz właściwości fizykochemicznych i innych odpowiednich właściwości substancji czynnej, w szczególności podaje się właściwości fizykochemiczne, które potencjalnie wpływają na bezpieczeństwo i skuteczność substancji czynnych. W stosownych przypadkach dowody dotyczące struktury molekularnej zawierają schematyczną sekwencję aminokwasów i względną masę cząsteczkową;
- b) 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 materiałów. Dostarcza się informacje wykazujące, że materiały spełniają normy właściwe do ich zamierzonego wykorzystania;
- c) 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;
- d) 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.

- 3) Główny zbiór danych dotyczących substancji czynnej

Dla niebiologicznej substancji czynnej wnioskodawca może ustalić, aby informacje dotyczące substancji czynnej w pkt 2 dostarczone były jako główny zbiór danych dotyczących substancji czynnej (ASMF) bezpośrednio do właściwych organów przez producenta substancji czynnej. W takim przypadku producent substancji czynnej dostarcza wnioskodawcy wszystkie dane (przeznaczoną dla wnioskodawcy część głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnej), które mogą być dla niego niezbędne do wzięcia odpowiedzialności za weterynaryjny produkt leczniczy. Kopię danych dostarczonych wnioskodawcy przez producenta substancji czynnej dołącza się do dokumentacji produktu leczniczego. Producent substancji czynnej potwierdza na piśmie wnioskodawcy, że zapewni jednorodność między kolejnymi seriami i nie wprowadzi zmian do procesu wytwarzania ani specyfikacji bez poinformowania o tym wnioskodawcy.

- 4) Certyfikat zgodności wydane przez Europejską Dyрекję ds. Jakości Leków i Opieki Zdrowotnej

Należy przekazać certyfikat zgodności oraz wszelkie dodatkowe dane dotyczące postaci farmaceutycznej nieuwzględnione w certyfikacie zgodności.

▼ **M1****II.2C1.1. Substancje czynne wymienione w farmakopeach**

- 1) Substancje czynne spełniające wymogi Farmakopei Europejskiej lub – w przypadku braku monografii Farmakopei Europejskiej – farmakopei jednego z państw członkowskich uważa się za wystarczająco zgodne z art. 8. W takim przypadku opis metody analitycznej i procedur zastępuje się w każdej odpowiedniej sekcji stosownym odniesieniem do danej farmakopei.
- 2) 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 kryteriów akceptacji określonych zanieczyszczeń wraz z potwierdzonymi procedurami badania.
- 3) 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.

II.2C1.2. Substancje czynne niewymienione w farmakopei

- 1) Substancje czynne, które nie są wymienione w żadnej farmakopei, są opisane w postaci monografii przy zastosowaniu następujących pozycji:
 - a) nazwa składnika spełniającego wymagania części II.2A1 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;
 - e) w stosownych przypadkach opisywane są badania i kryteria akceptacji 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 ma wpływ na chemiczną, fizyczną lub biologiczną kontrolę niezbędnych głównych składników, a przypadkiem substancji zawierających jedną lub więcej grup zasad o podobnej aktywności, w stosunku do których można zastosować ogólną metodę oznaczania;

▼ **M1**

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

II.2C1.3. Cechy fizykochemiczne mogące wpływać na biodostępność

Przedstawia się następujące dane dotyczące substancji czynnych jako część ogólnego opisu tych substancji czynnych, jeżeli dostępność biologiczna weterynaryjnego produktu leczniczego jest od nich zależna:

- a) postać krystaliczna i rozpuszczalność;
- b) wielkość cząsteczki;
- c) stan uwodnienia;
- d) współczynnik podziału olej/woda;
- e) wartości pK/pH.

Lit. a)–c) nie mają zastosowania w przypadku substancji stosowanych jedynie w roztworze.

II.2C2. Substancje pomocnicze

- 1) Substancje pomocnicze spełniające wymogi Farmakopei Europejskiej lub – w przypadku braku monografii Farmakopei Europejskiej – farmakopei jednego z państw członkowskich uważa się za wystarczająco zgodne z art. 8. W takim przypadku opis metody analitycznej i procedur zastępuje się w każdej odpowiedniej sekcji stosownym odniesieniem do danej farmakopei. W stosownych przypadkach dodatkowe badania parametrów kontrolnych, takich jak: rozmiar cząsteczki, sterylność lub pozostałość rozpuszczalników stanowią uzupełnienie wymogów monografii.
- 2) Wobec braku monografii farmakopealnej przedstawia się i uzasadnia specyfikację. Przestrzega się przy tym wymagań dotyczących specyfikacji określonych w części II.2C1.2 ust. 1 lit. a)–e) w odniesieniu do substancji czynnej. Przedstawia się proponowane metody i potwierdzające je dane walidacyjne.
- 3) Przedkłada się oświadczenie potwierdzające, że substancje barwiące, które mają zostać zawarte w weterynaryjnych produktach leczniczych, spełniają wymogi dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2009/35/WE⁽³⁾, z wyjątkiem przypadków, w których wniosek o dopuszczenie do obrotu dotyczy niektórych weterynaryjnych produktów leczniczych do stosowania miejscowego, takich jak obroże i kolczyki z zawartością substancji leczniczych.
- 4) Przedkłada się oświadczenie potwierdzające, że wykorzystane substancje barwiące spełniają kryteria czystości przewidziane w rozporządzeniu Komisji (UE) nr 231/2012⁽⁴⁾.
- 5) W przypadku nowych substancji pomocniczych, tj. użytych po raz pierwszy w Unii w weterynaryjnym produkcie leczniczym lub przez nową drogę podania, dostarcza się szczegółowe informacje dotyczące wytwarzania, charakterystyki i kontroli, wraz odniesieniami potwierdzającymi dane, zarówno kliniczne, jak i niekliniczne, dotyczące bezpieczeństwa. W przypadku substancji barwiących deklaracje zgodności wymienione w pkt 3 i 4 uznaje się za wystarczające.

⁽³⁾ Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2009/35/WE z dnia 23 kwietnia 2009 r. w sprawie substancji barwiących, które mogą być dodawane do produktów leczniczych (Dz.U. L 109 z 30.4.2009, s. 10).

⁽⁴⁾ Rozporządzenie Komisji (UE) nr 231/2012 z dnia 9 marca 2012 r. ustanawiające specyfikacje dla dodatków do żywności wymienionych w załącznikach II i III do rozporządzenia (WE) nr 1831/2003 Parlamentu Europejskiego i Rady (Dz.U. L 83 z 22.3.2012, s. 1).

▼ M1**II.2C3. Opakowanie (opakowania i systemy zamykania)****II.2C3.1. Substancja czynna**

- 1) Podaje się informacje o opakowaniu substancji czynnej i jego systemie zamykania, w tym dane identyfikacyjne każdego opakowania bezpośredniego oraz jego specyfikacje. Wymagane informacje zależą od stanu fizycznego substancji czynnej (płynny, stały).
- 2) W przypadku przedłożenia certyfikatu zgodności dotyczącego substancji czynnej z zaproponowanego źródła, w którym to certyfikacie znajdują się informacje na temat opakowania i jego systemu zamykania, szczegółowe informacje na ten temat dla substancji czynnej z tego źródła można zastąpić odniesieniem do ważnego certyfikatu zgodności.
- 3) W przypadku przedłożenia głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnej z zaproponowanego źródła, w którym to zbiorze znajdują się informacje na temat opakowania i jego systemu zamykania, szczegółowe informacje na ten temat dla substancji czynnej z tego źródła można zastąpić odniesieniem do głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnej.

II.2C3.2. Produkt gotowy

- 1) Podaje się informacje o opakowaniu i jego systemie zamykania oraz każdym urządzeniu dozującym do produktu gotowego, w tym dane identyfikacyjne każdego materiału opakowania bezpośredniego oraz jego specyfikacje. Wymagane informacje zależą od drogi podania weterynaryjnego produktu leczniczego oraz stanu fizycznego postaci farmaceutycznej produktu (płynny, stały).
- 2) Wobec braku monografii farmakopealnej przedstawia się i uzasadnia specyfikację opakowania.
- 3) W przypadku opakowań wykorzystywanych po raz pierwszy w Unii i mających kontakt z produktem przedstawia się informacje o ich składzie, wytwarzaniu i bezpieczeństwie.

II.2C4. Substancje pochodzenia biologicznego

- 1) Należy przedstawić informacje na temat źródła, przetwarzania, charakterystyki i kontroli wszystkich materiałów pochodzenia biologicznego (ludzkiego, zwierzęcego, roślinnego lub pochodzących z mikroorganizmów) wykorzystywanych w procesie wytwarzania weterynaryjnych produktów leczniczych, w tym dane dotyczące bezpieczeństwa wirusologicznego.
- 2) Przedstawia się dokumentację wykazującą, że materiały pochodzące od gatunków zwierząt istotnych dla przenoszenia zakażenia przenośną encefalopatią gąbczastą (TSE) są zgodne z Wytocznymi dotyczącymi zmniejszania ryzyka przenoszenia czynników encefalopatii gąbczastej zwierząt przez produkty lecznicze stosowane u ludzi oraz weterynaryjne produkty lecznicze oraz z odpowiednią monografią Farmakopei Europejskiej. Zgodność tę można wykazać, przedstawiając certyfikaty zgodności wydane przez Europejską Dyрекcję ds. Jakości Leków i Opieki Zdrowotnej z odniesieniem do odpowiedniej monografii Farmakopei Europejskiej.

II.2D. Badania kontrolne prowadzone na półproduktach wyodrębnionych w trakcie procesu wytwarzania

- 1) Do celów niniejszej sekcji „półprodukt wyodrębniony” oznacza częściowo przetworzony materiał, który można przechowywać przez określony czas i który poddaje się dalszym etapom przetwarzania, zanim stanie się on produktem gotowym.

▼ M1

- 2) Dla każdego z półproduktów określa się specyfikację oraz, w stosownych przypadkach, opisuje się i zatwierdza metody analityczne.
- 3) Przekazuje się informacje na temat opakowania podstawowego półproduktu, jeżeli różni się ono od opakowania produktu gotowego.
- 4) Okres trwałości i warunki przechowywania półproduktu określa się na podstawie danych wynikających z badań stabilności.

II.2E. Badania kontrolne produktu gotowego

- 1) W przypadku kontroli produktu gotowego seria produktu gotowego zawiera wszystkie jednostki postaci farmaceutycznej, które są wykonane z tej samej początkowej ilości materiału i które przeszły ten sam ciąg działań wytwórczych lub sterylizacyjnych. W przypadku wytwarzania ciągłego rozmiar serii można wyrazić przedziałem czasu lub ilością produktu, i można go wyrażać w zakresach.
- 2) Wymienia się badania przeprowadzane na produkcie gotowym. Przedstawia się uzasadnienie zaproponowanej specyfikacji. Podaje się i uzasadnia częstotliwość wykonywania badań, które nie są przeprowadzane rutynowo. Podaje się kryteria akceptacji dotyczące zwolnienia.
- 3) Dokumentacja zawiera dane szczegółowe dotyczące badań kontrolnych na produkcie gotowym w momencie dopuszczania oraz ich walidacji. Składa się je zgodnie z poniższymi wymogami.
- 4) Jeżeli stosuje się procedury badań i kryteria akceptacji inne niż podane w odpowiednich monografiach i ogólnych rozdziałach Farmakopei Europejskiej lub, jeżeli tam nie występują, farmakopei państwa członkowskiego, takie procedury i kryteria uzasadnia się poprzez przedstawienie dowodu na to, że produkt gotowy, w przypadku przeprowadzenia badań zgodnie z tymi monografiami, spełniłby wymogi jakościowe danej farmakopei dla postaci farmaceutycznej, której to dotyczy.

II.2E1. Ogólna charakterystyka produktu gotowego

- 1) Niektóre badania ogólnych charakterystyk produktu są zawsze włączane do badań produktu gotowego. Badania te odnoszą się, we wszystkich stosownych przypadkach, do kontroli średnich mas/objętości i maksymalnych odchyleń, do badań mechanicznych, fizycznych, wyglądu, charakterystyk fizycznych takich jak pH lub rozmiar cząsteczki. Dla każdej z tych charakterystyk wnioskodawca wyszczególnia normy i kryteria akceptacji.
- 2) Warunki tych badań, gdzie stosowne, zastosowane urządzenia/aparatura oraz normy opisane są odpowiednio szczegółowo w każdym przypadku, gdy nie są podane w Farmakopei europejskiej lub farmakopei państwa członkowskiego; to samo dotyczy przypadków, w których metody zalecone przez te farmakopee nie mają zastosowania.

II.2E2. Identyfikacja i oznaczenie substancji czynnej

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

▼ **M1**

- 2) Jeżeli nie istnieje właściwe uzasadnienie, to maksymalne dopuszczalne odchylenie od zawartości substancji czynnej w produkcie gotowym nie może przekraczać w momencie wytwarzania $\pm 5\%$.
- 3) 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 serii, oznaczanie jednej lub więcej substancji czynnych w produkcie gotowym może 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.
- 4) 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 porównawcze 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.
- 5) Wskazuje się maksymalne dopuszczalne poziomy pojedynczych i wszystkich produktów rozpadu bezpośrednio po wytworzeniu. Przedstawia się uzasadnienie włączenia lub wyłączenia produktów rozpadu do specyfikacji.

II.2E3. Identyfikacja i oznaczenie składników substancji pomocniczej

Dla każdego konserwantu przeciwdrobnoustrojowego 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.

II.2E4. Kontrole mikrobiologiczne

Szczegółowe dane pochodzące z badań mikrobiologicznych, w tym dotyczących sterylności oraz endotoksyn bakteryjnych, zawiera się w szczegółowych danych analitycznych za każdym razem, gdy takie badanie musi zostać wykonane rutynowo w celu zweryfikowania jakości produktu.

II.2E5. Jednorodność między kolejnymi seriami

W celu zapewnienia zgodności jakości produktu między poszczególnymi seriami oraz wykazania zgodności ze specyfikacją przedstawia się dane na temat serii obejmujące wyniki wszystkich badań przeprowadzonych zasadniczo na [3] seriach wytworzonych w zaproponowanych miejscach wytwarzania zgodnie z opisanym procesem produkcji.

II.2E6. Inne kontrole

Wszelkie inne badania uznane za niezbędne do potwierdzenia jakości produktu leczniczego podlegają kontroli.

▼ M1**II.2F. Badanie stabilności****II.2F1. Substancje czynne**

- 1) Określa się okres ponownego badania oraz warunki przechowywania substancji czynnej, z wyjątkiem przypadków, gdy producent produktu gotowego przeprowadza kompletne ponowne badanie substancji czynnej bezpośrednio przed jej wykorzystaniem do wytworzenia produktu gotowego.
- 2) Przedstawia się dane dotyczące stabilności celem wykazania, w jaki sposób jakość substancji czynnej różni się w czasie pod wpływem szeregu czynników środowiskowych, oraz celem uzasadnienia, w stosownych przypadkach, określonego okresu ponownego badania i warunków przechowywania. Przedstawia się rodzaj przeprowadzonych badań stabilności, zastosowane protokoły i procedury analityczne oraz ich walidację wraz ze szczegółowymi wynikami.
- 3) W przypadku, w którym w odniesieniu do substancji czynnej pochodzącej z proponowanego źródła, dostępny jest certyfikat zgodności określający okres ponownego badania oraz warunki przechowywania, dane dotyczące stabilności substancji czynnej pochodzące z tego źródła można zastąpić odniesieniem do ważnego certyfikatu zgodności.
- 4) W przypadku przedłożenia głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnej z zaproponowanego źródła, w którym to zbiorze znajdują się dane dotyczące stabilności, szczegółowe informacje na temat stabilności substancji czynnej z tego źródła można zastąpić odniesieniem do głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnej.

II.2F2. Produkt gotowy

- 1) Podaje się opis badań, na podstawie których ustalono proponowane przez wnioskodawcę: długość okresu trwałości, zalecane warunki przechowywania oraz specyfikacje przy końcu okresu trwałości.
- 2) Przedstawia się rodzaj przeprowadzonych badań stabilności, zastosowane protokoły i procedury analityczne oraz ich walidację wraz ze szczegółowymi wynikami.
- 3) W przypadku, w którym produkt gotowy wymaga rozpuszczenia lub rozcieńczenia przed podaniem, wymagane jest podanie okresu trwałości rozpuszczonego/rozcieńczonego produktu, poparte odpowiednimi danymi dotyczącymi stabilności.
- 4) W przypadku pojemników wielodawkowych podaje się dane dotyczące stabilności w celu uzasadnienia okresu trwałości po pierwszym napoczęciu lub otwarciu opakowania oraz określa się specyfikację okresu stosowania.
- 5) W przypadku, w którym produkt gotowy może być podatny na wystąpienie produktów rozpadu, wnioskodawca określa je i wskazuje zastosowane metody identyfikacji oraz procedury badawcze.
- 6) Jeżeli 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.

▼ **M1**

- 7) Wskazuje się i uzasadnia maksymalny dopuszczalny poziom produktów rozpadu razem i z osobna, występujący pod koniec okresu trwałości.
- 8) W oparciu o wyniki badań stabilności wymienia się i uzasadnia badania przeprowadzone na produktach gotowych w okresie trwałości oraz ich kryteria akceptacji.
- 9) Wnioski zawierają wyniki analiz uzasadniające proponowany okres trwałości i, w stosownych przypadkach, okres trwałości podczas stosowania w rekomendowanych warunkach przechowywania.
- 10) Dodatkowo w przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych do dodania do pasz przedstawia się informacje dotyczące stabilności oraz proponowanego okresu trwałości po dodaniu do pasz. Przedstawia się również specyfikację pasz leczniczych wytwarzanych z użyciem tych weterynaryjnych produktów leczniczych zgodnie z zaleceniami stosowania.

II.2G. Inne informacje

Informacje dotyczące jakości weterynaryjnego produktu leczniczego nieuwzględnione w innych miejscach w niniejszej części można zawrzeć w dokumentacji w ramach niniejszego punktu.

II.3. Część 3: Dokumentacja dotycząca bezpieczeństwa (badania bezpieczeństwa i pozostałości)

- 1) Każde sprawozdanie z badań zawiera:
 - a) kopię planu badania (protokół);
 - b) w stosownych przypadkach – poświadczenie zgodności z dobrą praktyką laboratoryjną;
 - c) opis zastosowanych metod, aparatury i materiałów;
 - d) opis i uzasadnienie systemu badań;
 - e) na tyle dokładny opis uzyskanych wyników, aby umożliwiał ich krytyczną ocenę niezależnie od interpretacji autora;
 - f) w stosownych przypadkach – analizę statystyczną wyników;
 - g) omówienie wyników wraz z komentarzem dotyczącym poziomów zaobserwowanych i niezaobserwowanych skutków oraz wszelkich nietypowych wniosków;
 - h) nazwę laboratorium;
 - i) imię i nazwisko kierownika badania;
 - j) podpis i datę;
 - k) miejsce i czas przeprowadzenia badania;
 - l) legendę skrótów i kodów, niezależnie od tego, czy są one akceptowane międzynarodowo;
 - m) opis procedur matematycznych i statystycznych.

▼ **M1**

- 2) Opublikowane badania mogą zostać zaakceptowane, jeżeli zawierają wystarczającą ilość danych, aby można było przeprowadzić niezależną ocenę. Techniki doświadczalne opisuje się wystarczająco szczegółowo, aby możliwe było ich powtórzenie, a prowadzący badania mógł ustalić ich ważność. Streszczeń badań, w których przypadku nie są dostępne szczegółowe sprawozdania, nie akceptuje się jako ważnej dokumentacji. Jeżeli substancję poddano wcześniej ocenie celem ustalenia dopuszczalnego limitu pozostałości, aby spełnić określone wymogi bezpieczeństwa można zastosować odniesienie do Europejskich Publicznych Sprawozdań Oceniających maksymalne limity pozostałości („EPMAR”). W przypadku zastosowania odniesienia do EPMAR nie ma konieczności przedkładania badań już poddanych ocenie w ramach oceny dopuszczalnych limitów pozostałości; należy przedstawić wyłącznie nowe badania niedostępne na potrzeby oceny dopuszczalnych limitów pozostałości. Jeżeli droga narażenia (na przykład dla użytkownika) nie jest identyczna z drogą wykorzystaną zgodnie z rozporządzeniem Komisji (UE) 2018/782 ⁽⁵⁾, niezbędne mogą się okazać nowe badania.

II.3A. Badania bezpieczeństwa

- 1) Dokumentacja dotycząca bezpieczeństwa musi być adekwatna na potrzeby oceny:
- a) potencjalnej toksyczności weterynaryjnego produktu leczniczego oraz wszelkich działań niebezpiecznych lub niepożądanych u gatunków docelowych, które to działania mogą wystąpić w przypadku stosowania w proponowanych warunkach;
 - b) potencjalnych zagrożeń, które mogą być spowodowane narażeniem ludzi na działanie weterynaryjnego produktu leczniczego, na przykład podczas podawania go zwierzęciu;
 - c) potencjalnych zagrożeń dla środowiska naturalnego wynikających ze stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego.
- 2) W niektórych przypadkach może być konieczne przebadanie metabolitów związku macierzystego, jeżeli stanowią one pozostałości budzące obawy.
- 3) Substancję pomocniczą użytą po raz pierwszy w weterynaryjnym produkcie leczniczym lub przez nową drogę podania traktuje się w taki sam sposób jak substancję czynną.

II.3A1. Dokładna identyfikacja produktu i jego substancji czynnych

- a) międzynarodowa niezastrzeżona nazwa (INN);
- b) nazwa Międzynarodowej Unii Chemii Czystej i Stosowanej (IUPAC);
- c) numer Chemical Abstract Service (CAS);
- d) klasyfikacja terapeutyczna, farmakologiczna i chemiczna;
- e) synonimy i skróty;
- f) wzór strukturalny;

⁽⁵⁾ Rozporządzenie Komisji (UE) 2018/782 z dnia 29 maja 2018 r. ustanawiające metodologiczne zasady oceny ryzyka oraz zaleceń związanych z zarządzaniem ryzykiem, o których mowa w rozporządzeniu (WE) nr 470/2009 (Dz.U. L 132 z 30.5.2018, s. 5).

▼ M1

- g) wzór molekularny;
- h) masa cząsteczkowa;
- i) stopień czystości;
- j) jakościowy i ilościowy skład zanieczyszczeń;
- k) opis właściwości fizycznych:
 - (i) temperatura topnienia;
 - (ii) temperatura wrzenia;
 - (iii) ciśnienie pary;
 - (iv) rozpuszczalność w wodzie lub rozpuszczalnikach organicznych wyrażona w g/l, ze wskazaniem temperatury;
 - (v) gęstość;
 - (vi) załamywanie się światła, skręcalność optyczna itp.;
- l) postać użytkowa produktu.

II.3A2. Farmakologia

- 1) Badania farmakologiczne mają fundamentalne znaczenie w wyjaśnianiu mechanizmów, za których pomocą weterynaryjny produkt leczniczy wywołuje skutek leczniczy, i z tego względu należy uwzględnić badania farmakologiczne przeprowadzane na eksperymentalnych oraz docelowych gatunkach zwierząt. W stosownych przypadkach można zastosować odniesienia do badań wskazanych w części 4 dokumentacji.
- 2) 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 dla użytkownika.
- 3) Dokumentacja dotycząca bezpieczeństwa jest zawsze poprzedzona szczegółowymi informacjami o badaniach farmakologicznych przeprowadzonych na zwierzętach laboratoryjnych oraz wszystkimi istotnymi informacjami zaobserwowanymi podczas badań klinicznych na zwierzęciu docelowym.

II.3A2.1. 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. Szczegółowe informacje na temat właściwości farmakodynamicznych związanych ze skutkiem leczniczym przedstawia się w części 4 A dokumentacji.

II.3A2.2. Farmakokinetyka

Podaje się dane dotyczące losu substancji czynnej i jej metabolitów u zwierząt laboratoryjnych, obejmujące wchłanianie, dystrybucję, metabolizm 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.

▼ M1**II.3A3. Toksykologia**

- 1) Dokumentacja toksykologiczna musi być zgodna z wytycznymi opublikowanymi przez Agencję w sprawie ogólnego podejścia do badań oraz z wytycznymi dotyczącymi konkretnych badań. Ogólnie rzecz biorąc, badania toksyczności przeprowadza się na substancjach czynnych, a nie na produktach, z zastrzeżeniem odmiennych szczególnych wymagań.

- 2) Badania na zwierzętach prowadzi się na ustalonych rasach zwierząt laboratoryjnych, w których przypadku dostępne są (w miarę możliwości) dane historyczne.

- 3) Toksyczność pojedynczej dawki

Badania toksyczności pojedynczej dawki mogą być zastosowane do przewidywania:

- a) możliwych skutków ostrego przedawkowania u gatunków docelowych;
- b) skutków, które mogą wystąpić w razie przypadkowego podania ludziom;
- c) dawek, które mogą być przydatne dla badań nad powtórными dawkami.

Badania toksyczności pojedynczej dawki ujawniają 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, na przykład jeśli przewidziane jest znaczne narażenie użytkownika weterynaryjnego produktu leczniczego na kontakt z produktem poprzez wdychanie lub kontakt skórny.

- 4) Toksyczność powtórnej dawki

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

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 podania, a także czas trwania badania są wybierane z uwzględnieniem proponowanych warunków zastosowania klinicznego lub narażenia użytkownika. Wnioskodawca podaje swoje powody dotyczące zakresu i czasu trwania badań oraz wybranego dawkowania.

- 5) Tolerancja gatunków docelowych

Podaje się streszczenie wszelkich objawów nietolerancji, jakie zostały zaobserwowane podczas badań przeprowadzonych na gatunkach docelowych, zwykle z zastosowaniem końcowej postaci użytkowej i zgodnie z wymaganiami części II.4A4 (tolerancja u docelowych gatunków zwierząt). 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 dokumentacji.

▼ M1

- 6) Toksyczność reprodukcyjna, w tym toksyczność rozwojowa

Badanie dotyczące oddziaływania na reprodukcję

W przypadku produktów przeznaczonych do stosowania u zwierząt hodowlanych należy przedstawić badania bezpieczeństwa reprodukcyjnego zgodnie z VICH GL43. Nie oczekuje się przeprowadzania badań toksyczności reprodukcyjnej na zwierzętach laboratoryjnych w celu oceny skutków dla użytkownika.

- 7) Badanie toksyczności rozwojowej

W celu oceny skutków u docelowych gatunków zwierząt badania toksyczności rozwojowej nie są wymagane w przypadku produktów przeznaczonych wyłącznie do stosowania u zwierząt niehodowlanych. W przypadku innych produktów badanie toksyczności rozwojowej przeprowadza się na co najmniej jednym gatunku, który może być gatunkiem docelowym. Jeżeli badanie przeprowadzane jest na gatunkach docelowych w tym miejscu należy przedstawić streszczenie, a pełne sprawozdanie z badania należy dołączyć w części 4 dokumentacji.

W celu oceny bezpieczeństwa użytkownika przeprowadza się standardowe badania toksyczności rozwojowej zgodnie ze standardowymi badaniami opartymi na ustalonych wytycznych (w tym badaniach VICH GL32 i OECD) we wszystkich przypadkach, w których można się spodziewać znaczącego narażenia użytkownika.

- 8) 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 przeprowadza się standardowy zestaw badań nad genotoksycznością zgodnie ze standardowymi badaniami opartymi na ustalonych wytycznych (w tym badaniach VICH GL23 i OECD).

- 9) Rakotwórczość

Decyzja o konieczności przeprowadzenia badań rakotwórczości uwzględnia wyniki badań nad genotoksycznością, związkami między strukturą a działaniem oraz ustalenia z badań nad toksycznością dawek powtórnych, które mogą wskazywać na możliwość wystąpienia zmian hiper-/neoplastycznych.

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

Badanie rakotwórczości przeprowadza się zgodnie ze standardowymi badaniami opartymi na ustalonych wytycznych (w tym badaniach VICH GL28 i OECD).

▼ **M1**

10) Wyjątki

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

- a) zgodnie z przewidzianymi warunkami stosowania można się spodziewać, że weterynaryjny produkt leczniczy zostanie przyjęty przez zwierzę doustnie, lub
- b) zgodnie z przewidzianymi warunkami stosowania można się spodziewać, że weterynaryjny produkt leczniczy spowoduje narażenie użytkownika drogą doustną.

II.3A4. **Inne wymogi**II.3A4.1. **Badania specjalne**

W przypadku szczególnych grup substancji lub gdy działania zaobserwowane w trakcie badań nad powtórna 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.

W odniesieniu do produktów, w których przypadku może wystąpić narażenie skóry i oczu, przedstawia się badania działania drażniącego i uczulającego. Badania te przeprowadza się na końcowej postaci użytkowej.

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

II.3A4.2. **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, jeżeli są one publicznie dostępne.

II.3A4.3. **Rozwój oporności i związane z tym zagrożenie dla ludzi**

Wymogi dotyczące danych opisane w niniejszym punkcie odnoszą się do substancji przeciwbakteryjnych i mogą nie mieć pełnego zastosowania do innych rodzajów środków przeciwdrobnoustrojowych (mianowicie leków przeciwwirusowych, przeciwgrzybiczych i przeciwprzeczerniakowych), chociaż zasadniczo wymogi te mogą być przestrzegane w stosownych przypadkach.

W przypadku tych produktów niezbędne są dane dotyczące możliwego pojawienia się opornych bakterii lub determinantów oporności, które mają znaczenie dla zdrowia ludzkiego i są związane ze stosowaniem weterynaryjnych produktów leczniczych. W tej kwestii szczególnie ważny jest mechanizm rozwoju i wyboru tej oporności. W stosownych przypadkach wnioskodawca proponuje działania ograniczające rozwój oporności wynikającej z planowanego wykorzystania weterynaryjnego produktu leczniczego.

▼ **M1**

Dane dotyczące oporności istotne dla klinicznego zastosowania produktu u zwierząt docelowych opisuje się zgodnie z częścią II.4A2. W stosownych przypadkach przedstawia się odniesienia do danych określonych w części II.4A2.

- 1) W przypadku zwierząt, od których lub z których pozyskuje się żywność, ocena ryzyka obejmuje:
 - a) identyfikację opornych bakterii lub determinantów oporności, które mogą być związane z chorobami u ludzi (bakterie odzwierzęce lub komensalne) i są wybrane w wyniku stosowania przeciwdrobnoustrojowego weterynaryjnego produktu leczniczego u zwierząt docelowych (identyfikacja zagrożenia);
 - b) prawdopodobieństwo uwolnienia zidentyfikowanych zagrożeń ze strony docelowych gatunków zwierząt w wyniku stosowania rozważanego weterynaryjnego produktu leczniczego;
 - c) prawdopodobieństwo późniejszego narażenia ludzi na zidentyfikowane zagrożenia drogą pokarmową lub przez kontakt bezpośredni oraz wynikające z tego konsekwencje (niekorzystne skutki zdrowotne) dla zdrowia ludzi. Wytyczne są dostępne w VICH GL27 i unijnych GL.
- 2) W przypadku zwierząt domowych rozważenie ryzyka dla zdrowia ludzi lub zdrowia publicznego obejmuje:
 - a) identyfikację opornych bakterii lub determinantów oporności, które mogą być związane z chorobami u ludzi i są wybrane w wyniku stosowania przeciwdrobnoustrojowego weterynaryjnego produktu leczniczego u zwierząt docelowych;
 - b) oszacowanie narażenia na bakterie odzwierzęce i komensalne u docelowych gatunków zwierząt w oparciu o warunki stosowania rozważanego weterynaryjnego produktu leczniczego;
 - c) rozważenie późniejszego narażenia ludzi na oporność na środki przeciwdrobnoustrojowe i wynikających z tego konsekwencji dla zdrowia ludzkiego.
- 3) Należy uwzględnić kwestię oporności w środowisku.

II.3A5. **Bezpieczeństwo użytkownika**

Niniejsza sekcja zawiera ocenę skutków opisanych w częściach II.3 A–II.3A4 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.

Bezpieczeństwo użytkownika należy zapewnić zgodnie z wytycznymi Komitetu ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych.

II.3A6. **Ocena ryzyka dla środowiska naturalnego**

- 1) 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. W ocenie określa się również wszelkie środki ostrożności, które mogą być konieczne do ograniczenia takiego ryzyka.
- 2) Ocena obejmuje dwie fazy. Pierwsza faza oceny jest przeprowadzana zawsze. Szczegółowe informacje o ocenie podawane są zgodnie z wytycznymi publikowanymi przez Agencję. Ocena wykazuje potencjalne narażenie środowiska naturalnego na produkt oraz poziom ryzyka związany z wszelkiego rodzaju narażeniem, biorąc pod uwagę w szczególności:

▼ **M1**

- a) docelowe gatunki zwierząt oraz proponowany wzór stosowania;
 - b) metodę podawania, w szczególności prawdopodobny zakres, w którym produkt wejdzie bezpośrednio do systemu środowiskowego;
 - c) możliwe wydalanie produktu, jego substancji czynnych lub istotnych metabolitów do środowiska przez leczone zwierzęta; utrzymywanie się produktu i substancji w takich wydalinach;
 - d) usuwanie niewykorzystanego weterynaryjnego produktu leczniczego lub innych odpadów.
- 3) W drugiej fazie przeprowadza się dalsze dokładne badania losu i oddziaływania produktu na konkretne ekosystemy, zgodnie z wytycznymi opublikowanymi przez Agencję. Uwzględnia się zakres kontaktu produktu ze środowiskiem naturalnym oraz dostępne informacje dotyczące właściwości fizycznych/chemicznych, farmakologicznych lub toksykologicznych substancji, łącznie z metabolitami w przypadku rozpoznanego ryzyka, które to informacje zostały uzyskane podczas przeprowadzania innych badań i prób wymaganych niniejszym rozporządzeniem.
- 4) W przypadku produktów przeznaczonych dla gatunków zwierząt, od których lub z których pozyskuje się żywność, substancje trwałe, wykazujące zdolność do bioakumulacji i toksyczne (PBT) lub bardzo trwałe i wykazujące bardzo dużą zdolność do bioakumulacji (vPvB) klasyfikuje się zgodnie z kryteriami zawartymi w załączniku XIII do rozporządzenia (WE) nr 1907/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady ⁽⁶⁾ (rozporządzenie REACH) i ocenia zgodnie z opublikowanymi przez Agencję wytycznymi dotyczącymi oceny substancji zawartych w weterynaryjnych produktach leczniczych pod kątem PBT i vPvB.

II.3B. Badania pozostałości

- 1) Do celów niniejszego punktu zastosowanie mają definicje rozporządzenia (WE) nr 470/2009
- 2) Badania zanikania pozostałości w jadalnych tkankach lub w jajach, mleku i miodzie (wosku, w stosownych przypadkach) 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.
- 3) W przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania u zwierząt, od których lub z których pozyskuje się żywność, dokumentacja dotycząca pozostałości wykazuje:
- a) 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 (wosku, w stosownych przypadkach) od niego pozyskanych;
 - b) że w celu zapobiegania wszelkiemu ryzyku dla zdrowia konsumenta środków spożywczych pochodzących od lub z leczonego zwierzęcia, można ustalić realistyczne okresy karencji, które mogą być przestrzegane w praktycznych warunkach gospodarki rolnej;

⁽⁶⁾ Rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 18 grudnia 2006 r. w sprawie rejestracji, oceny, udzielania zezwoleń i stosowanych ograniczeń w zakresie chemikaliów (REACH) i utworzenia Europejskiej Agencji Chemikaliów, zmieniające dyrektywę 1999/45/WE oraz uchylające rozporządzenie Rady (EWG) nr 793/93 i rozporządzenie Komisji (WE) nr 1488/94, jak również dyrektywę Rady 76/769/EWG i dyrektywy Komisji 91/155/EWG, 93/67/EWG, 93/105/WE i 2000/21/WE (Dz.U. L 396 z 30.12.2006, s. 1).

▼ **M1**

- c) że metody analityczne wykorzystane w badaniu zanikania pozostałości są zwalidowane w stopniu wystarczającym do koniecznego zapewnienia stosowności przedłożonych danych dotyczących pozostałości jako podstawy okresu karencji.

II.3B1. Identyfikacja produktu

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

- a) skład;
- b) wyniki badań fizycznych i chemicznych (siła działania i czystość) dla odpowiednich serii;
- c) identyfikacja serii.

II.3B2. Zanikanie pozostałości (metabolizm i kinetyka pozostałości)

- 1) Celem tych badań, które mierzą szybkość, z jaką pozostałości ubywają ze zwierzęcia docelowego po podaniu ostatniej dawki weterynaryjnego produktu leczniczego, jest umożliwienie określenia okresów karencji niezbędnych do zapewnienia, aby w środkach spożywczych uzyskanych od lub z leczonych zwierząt nie było pozostałości, które mogą stanowić zagrożenie dla konsumentów.
- 2) Przedstawia się aktualny status dopuszczalnych limitów pozostałości dla składników weterynaryjnego produktu leczniczego w odniesieniu do odpowiednich gatunków docelowych.
- 3) Poziomy obecnych pozostałości są oznaczane w wystarczającej liczbie punktów czasowych po podaniu badanym zwierzętom ostatniej dawki weterynaryjnego produktu leczniczego. Badania na ssakach i ptakach przeprowadza się zgodnie z VICH GL48 i innymi odpowiednimi wytycznymi. Badania pozostałości w miodzie przeprowadza się zgodnie z VICH GL56, a badania dotyczące zanikania pozostałości w gatunkach zwierząt wodnych zgodnie z VICH GL57.
- 4) W oparciu o ocenę należy przedstawić uzasadnienie dla proponowanego okresu karencji.

II.3B3. Metoda analityczna dotycząca pozostałości

Badanie(-a) nad zanikaniem pozostałości, metoda(-y) analityczna(-e) oraz walidację tej metody (tych metod) przeprowadza się zgodnie z VICH GL49.

Metoda analityczna uwzględnia stan wiedzy naukowej i technicznej w momencie przedkładania wniosku.

II.4. Część 4: Dokumentacja dotycząca skuteczności (badania przedkliniczne i badania kliniczne)**II.4A. Badania przedkliniczne**

Badania przedkliniczne mają na celu zbadanie bezpieczeństwa zwierząt docelowych i skuteczności produktu oraz są wymagane w celu ustalenia aktywności farmakologicznej, właściwości farmakokinetycznych, dawki i odstępów między dawkami, oporności (w stosownych przypadkach) oraz tolerancji zwierząt docelowych na produkt.

▼ **M1****II.4A1. Farmakologia****II.4A1.1. Farmakodynamika**

- 1) Przedstawia się farmakodynamiczne działanie substancji czynnych zawartych w weterynaryjnym produkcie leczniczym.
- 2) Mechanizm działania oraz skutki farmakologiczne, na których opiera się zalecane w praktyce stosowanie, są odpowiednio opisane, łącznie ze skutkami wtórnymi (o ile występują). Na ogół badane jest działanie na główne funkcje organizmu. Wyniki określone są w postaci ilościowej (np. stosując krzywe zależności dawka-odpowiedź lub krzywe zależności czas-odpowiedź) oraz, gdy tylko możliwe, w porównaniu z substancją, której aktywność jest dobrze znana (w przypadku gdy twierdzi się, że aktywność jest wyższa w porównaniu z substancją, której aktywność jest dobrze znana, należy wykazać różnicę i udowodnić, że jest ona statystycznie istotna).
- 3) Badane są wszelkie działania innych charakterystyk produktów (np. drogi podania lub postaci użytkowej) na aktywność farmakologiczną substancji czynnej.
- 4) Techniki doświadczalne, o ile nie są procedurami standardowymi, są opisane na tyle szczegółowo, aby można je było odtworzyć i ustalić ich ważność. Jasno określa się wyniki doświadczalne oraz przedstawia wyniki wszelkich porównań statystycznych.
- 5) Jeżeli nie podano istotnych powodów przeciwnych, bada się również każdą ilościową modyfikację reakcji wynikającą z powtórnego podania substancji.

II.4A1.2. Farmakokinetyka

- 1) Podstawowe dane farmakokinetyczne dotyczące substancji czynnej są wymagane w kontekście oceny bezpieczeństwa zwierzęcia docelowego i skuteczności weterynaryjnego produktu leczniczego u gatunków docelowych, w szczególności jeżeli dotyczy to nowej substancji lub postaci użytkowej.
- 2) Cele badań farmakokinetycznych na docelowych gatunkach zwierząt można podzielić na cztery główne dziedziny:
 - a) opisanie podstawowych właściwości farmakokinetycznych (mianowicie wchłanianie, rozmieszczenie, metabolizm i wydalanie) substancji czynnej w postaci użytkowej;
 - b) stosowanie tych podstawowych właściwości farmakokinetycznych do badań nad powiązaniami między schematem dawek, stężeniem w płazmie i tkankach z upływem czasu oraz efektami farmakologicznymi, leczniczymi lub toksycznymi;
 - c) w stosownych przypadkach – porównanie parametrów farmakokinetycznych między różnymi gatunkami docelowymi i zbadanie możliwych różnic między gatunkami mających wpływ na bezpieczeństwo zwierząt docelowych oraz skuteczność weterynaryjnego produktu leczniczego;
 - d) w stosownych przypadkach – porównanie dostępności biologicznej w celu wspierania tworzenia związku między informacjami dotyczącymi bezpieczeństwa i skuteczności różnych produktów, form farmaceutycznych, mocy lub dróg podania, lub w celu porównania wpływu zmian w wytwarzaniu lub składzie.

▼ M1

- 3) W przypadku docelowych gatunków zwierząt badania farmakokinetyczne są z reguły niezbędne do uzupełnienia badań farmakodynamicznych w celu ustalenia bezpiecznego i skutecznego schematu dawek (drogi i miejsca podawania, dawki, odstępu między dawkami, liczby podań itd.). Dodatkowe badania farmakokinetyczne mogą być wymagane do ustalenia schematu dawek w zależności od pewnych zmiennych populacji.
- 4) Jeżeli badania farmakokinetyczne przedstawiono w części 3 dokumentacji, można wprowadzić odniesienie do tych badań. W przypadku mieszanek stałych należy zapoznać się z sekcją IV.

II.4A2. Rozwój oporności i związane z tym zagrożenie dla zwierząt

- 1) W przypadku odpowiednich weterynaryjnych produktów leczniczych (np. środków przeciwdrobnoustrojowych, środków przeciwpasożytniczych) przedstawia się informacje na temat obecnej oporności (w stosownych przypadkach) oraz potencjalnego pojawienia się oporności o znaczeniu klinicznym dla deklarowanego wskazania u docelowych gatunków zwierząt. Jeżeli to możliwe, przedstawia się informacje na temat mechanizmów oporności, molekularnej genetycznej podstawy oporności oraz szybkości przenoszenia determinantów oporności. W stosownych przypadkach przedstawia się informacje na temat ko-oporności i oporności krzyżowej. Wnioskodawca proponuje działania ograniczające rozwój oporności u organizmów mających znaczenie kliniczne dla planowanego wykorzystania weterynaryjnego produktu leczniczego.
- 2) Oporność związaną z ryzykiem dla ludzi opisuje się zgodnie z pkt 3 części II.3A4. W stosownych przypadkach przedstawia się odniesienia do danych określonych w pkt 3 części II.3A4.

II.4A3. Określenie i potwierdzenie dawki

Przedstawia się odpowiednie dane uzasadniające proponowaną dawkę, odstępy między dawkami, czas trwania leczenia i wszelkie odstępy między powtórным leczeniem.

W przypadku badań prowadzonych w warunkach terenowych przedstawia się odpowiednie informacje określone w części II.4B, chyba że uzasadnione jest inne postępowanie.

II.4A4. Tolerancja u docelowych gatunków zwierząt

W docelowych gatunkach zwierząt badana jest tolerancja lokalna i ogólnoustrojowa na weterynaryjny produkt leczniczy. Celem badań bezpieczeństwa zwierząt docelowych jest scharakteryzowanie objawów nietolerancji oraz ustalenie właściwego marginesu bezpieczeństwa odnośnie do zalecanych dróg podawania. Można ten cel osiągnąć poprzez zwiększenie dawki lub wydłużenie okresu trwania leczenia. Sprawozdania z badań zawierają szczegółowe informacje o wszystkich oczekiwanych skutkach farmakologicznych i wszystkich działaniach niepożądanych. Badania bezpieczeństwa zwierząt docelowych przeprowadza się zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi w ramach międzynarodowej współpracy w zakresie harmonizacji wymogów technicznych w odniesieniu do rejestracji weterynaryjnych produktów leczniczych (VICH) oraz odpowiednimi wytycznymi opublikowanymi przez Agencję. Inne badania przedkliniczne obejmujące badania przewidziane w części 3 i badania kliniczne, wraz z odpowiednimi informacjami z opublikowanej literatury, również mogą dostarczyć informacji na temat bezpieczeństwa u gatunków docelowych. Badania dotyczące toksyczności rozwojowej przeprowadzone na docelowych gatunkach zwierząt należy uwzględnić w tym miejscu, a streszczenie należy przedstawić w części 3 dokumentacji.

▼ **M1****II.4B. Badania kliniczne****II.4B1. Zasady ogólne**

- 1) Badania kliniczne planuje się, przeprowadza i zgłasza z należytym uwzględnieniem międzynarodowych wytycznych dotyczących dobrej praktyki klinicznej w ramach VICH i odpowiednich wytycznych opublikowanych przez Agencję. Dane pochodzące z badań klinicznych przeprowadzonych poza Unią mogą zostać wzięte pod uwagę w ocenie wniosku o dopuszczenie do obrotu wyłącznie w przypadku, gdy dane te są wystarczająco reprezentatywne dla sytuacji w Unii.
- 2) Dane doświadczalne, takie jak te pochodzące z badań rozpoznawczych/pilotażowych, lub wyniki podejść nieeksperymentalnych potwierdzone są badaniami klinicznymi, chyba że uzasadnione jest inne postępowanie.
- 3) Celem badań klinicznych jest zbadanie w warunkach terenowych bezpieczeństwa zwierząt docelowych lub skuteczności weterynaryjnego produktu leczniczego w normalnych warunkach hodowli zwierząt lub w ramach dobrej praktyki weterynaryjnej. W trakcie badań wykazane zostaje działanie weterynaryjnego produktu leczniczego po podaniu go zamierzonemu gatunkowi docelowemu przy zastosowaniu proponowanego schematu dawek i proponowanych dróg podawania. Projekt badania klinicznego ma na celu potwierdzenie wskazań oraz uwzględnienie wszelkich przeciwwskazań w zależności od gatunku, wieku, rasy i płci, wskazówek dotyczących stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego, a także wszystkich działań niepożądanych, które może wywoływać.
- 4) Wszystkie weterynaryjne badania kliniczne przeprowadza się zgodnie ze szczegółowym protokołem badań.
- 5) W przypadku postaci użytkowych przeznaczonych do stosowania podczas weterynaryjnych badań klinicznych w Unii, na oznakowaniu opakowania znajduje się naniesiona w sposób wyraźny i nieusuwalny adnotacja „do stosowania jedynie w weterynaryjnych badaniach klinicznych”.
- 6) Jeżeli nie uzasadniono innego postępowania, badania kliniczne przeprowadza się na zwierzętach kontrolnych (kontrolowane badania kliniczne). Wyniki skuteczności uzyskane w związku z zastosowaniem nowego produktu porównuje się z wynikami uzyskanymi w badaniach na docelowych gatunkach zwierząt, które otrzymywały weterynaryjny produkt leczniczy dopuszczony w Unii, wykazujący dopuszczalny poziom skuteczności i zatwierdzony dla proponowanych wskazań do stosowania u tych samych docelowych gatunków zwierząt, lub otrzymywały placebo, albo nie były leczone. Podaje się wszystkie uzyskane wyniki, zarówno pozytywne, jak i negatywne.
- 7) W projekcie protokołu, analizie i ocenie badań klinicznych stosuje się ustalone zasady statystyczne zgodnie z odpowiednimi wytycznymi opublikowanymi przez Agencję, chyba że uzasadniono inaczej.

II.4B2. Dokumentacja**II.4B2.1. Wyniki badań przedklinicznych**

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

- a) badań ukazujących aktywność farmakologiczną, w tym badań ukazujących mechanizmy farmakodynamiczne leżące u podłoża działania leczniczego oraz badań ukazujących główny profil farmakokinetyczny;

▼ M1

- b) badań i dochodzeń dotyczących oporności, w stosownych przypadkach;
- c) badań ukazujących bezpieczeństwo zwierząt docelowych;
- d) badań mających na celu ustalenie i potwierdzenie dawki (w tym odstępu między dawkami, czasu trwania leczenia i wszelkich odstępów między powtórным leczeniem).

Jeżeli podczas przeprowadzania badań wystąpią niespodziewane wyniki, należy je szczegółowo opisać. Uzasadnia się pominięcie którychkolwiek z powyższych danych. We wszystkich badaniach przedklinicznych podaje się następujące szczegółowe dane:

- a) streszczenie;
- b) protokół badania;
- c) szczegółowy opis celów, projektu i przebiegu obejmujący zastosowane metody, aparaturę i materiały, dane takie jak: gatunek, wiek, waga, płeć, liczba, rasa lub odmiana zwierząt, ich identyfikacja, dawka, droga i schemat podawania;
- d) analizę statystyczną wyników, w stosownych przypadkach;
- e) obiektywne omówienie uzyskanych wyników prowadzące do wysunięcia wniosków dotyczących bezpieczeństwa zwierząt docelowych oraz skuteczności weterynaryjnego produktu leczniczego.

II.4B2.2. Wyniki badań 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.

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 każdego badania klinicznego obserwacje kliniczne podsumowuje się w streszczeniu dotyczącym badań 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 badań przed czasem i powody tego wycofania;

▼ **M1**

- c) w odniesieniu do zwierząt kontrolnych czy:
 - (i) nie były leczone,
 - (ii) otrzymywały placebo, lub
 - (iii) otrzymywały inny weterynaryjny produkt leczniczy dopuszczony do obrotu w Unii, wykazujący dopuszczalny poziom skuteczności i zatwierdzony dla proponowanych wskazań u tych samych docelowych gatunków zwierząt, lub
 - (iv) otrzymywały tę samą badaną substancję czynną w innej postaci 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) statystyczną ocenę wyników.

Główny badacz wyciąga ogólne wnioski dotyczące: skuteczności weterynaryjnego produktu leczniczego i bezpieczeństwa zwierząt docelowych 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 objawów klinicznych przedawkowania, jeśli zostały zaobserwowane.

SEKCJA III**WYMOGI DOTYCZĄCE BIOLOGICZNYCH WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH**

Bez uszczerbku dla konkretnych wymogów określonych w prawodawstwie Unii dotyczącym kontroli i zwalczania określonych zwierzęcych chorób zakaźnych, poniższe wymogi dotyczą biologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych, z wyjątkiem przypadków, gdy produkty przeznaczone są do stosowania u niektórych gatunków lub w szczególnych wskazaniach zgodnie z definicją zawartą w sekcji IV I V i odpowiednich wytycznych.

SEKCJA IIIa**WYMOGI DOTYCZĄCE BIOLOGICZNYCH WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH INNYCH NIŻ IMMUNOLOGICZNE WETERYNARYJNE PRODUKTY LECZNICZE**

Do biologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych określonych w art. 4 ust. 6 z wyjątkiem produktów określonych w art. 4 ust. 5 stosuje się następujące wymagania, o ile w sekcji IV nie określono inaczej.

Dozwolona jest elastyczność w zakresie zgodności z wymaganiami określonymi w niniejszej sekcji, lecz wszelkie odchylenia od wymogów zawartych w niniejszym załączniku muszą być uzasadnione naukowo i oparte na specyficznych właściwościach produktu biologicznego. W zależności od charakteru produktu, w przypadku szczególnych substancji, oprócz wymogów wymienionych w niniejszej sekcji, mogą być wymagane dane dotyczące bezpieczeństwa.

▼ **M1****IIIa.1. Część 1: Streszczenie dokumentacji**

Należy odwołać się do sekcji I.

IIIa.2. Część 2: Dokumentacja dotycząca jakości (informacje fizykochemiczne, biologiczne lub mikrobiologiczne)**IIIa.2A. Opis produktu****IIIa.2A1. Skład jakościowy i ilościowy**

1) Należy podać skład jakościowy i ilościowy biologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego. Sekcja ta zawiera informacje dotyczące:

- a) substancji czynnych;
- b) składników substancji pomocniczych, niezależnie od ich charakteru lub użytej ilości, włączając adiuwanty, konserwanty, stabilizatory, zagęszczacze, emulgatory, substancje barwiące, substancje zapachowe i aromaty, markery itp.,
- c) składu, tzn. wykaz wszystkich składników postaci farmaceutycznej i ich ilość na jednostkę (w tym nadwyżki wsadu, o ile występują), funkcję składników oraz odniesienie do dotyczących ich norm jakości (np. w monografie zawarte w kompendiach lub specyfikacje producenta);
- d) dołączonego(-ych) rozpuszczalnika(-ów) do odtwarzania;
- e) rodzaju pojemnika i jego zamknięcia używanego do danej postaci farmaceutycznej oraz, w stosownych przypadkach, do wszelkich dołączonych rozpuszczalników do odtwarzania i urządzeń. Jeżeli urządzenie nie jest dostarczane wraz z biologicznym weterynaryjnym produktem leczniczym, przedstawia się istotne informacje o tym urządzeniu.

2) W celu podania ilościowego składu wszystkich substancji czynnych i substancji pomocniczych weterynaryjnych produktów leczniczych konieczne jest, w zależności od danej postaci farmaceutycznej, podanie masy lub liczby jednostek aktywności biologicznej każdej substancji czynnej bądź na jednostkę dawki lub na jednostkę masy albo objętości każdej substancji czynnej i substancji pomocniczej.

3) Gdy jest to możliwe, wskazuje się aktywność biologiczną na jednostkę masy lub objętości. W przypadku gdy określono jednostkę międzynarodową aktywności biologicznej, jest ona stosowana, chyba że uzasadnione jest inne postępowanie. W przypadku braku określenia tej jednostki międzynarodowej należy określić jednostki aktywności biologicznej w taki sposób, aby dostarczyć jednoznacznych informacji na temat aktywności substancji, stosując w razie potrzeby działy Farmakopei Europejskiej.

4) „Powszechna terminologia” stosowana przy opisywaniu składników biologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych, bez względu na zastosowania innych przepisów art. 8, oznacza:

- a) 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;

▼ **M1**

- b) w odniesieniu do innych substancji międzynarodowa niezastrzeżona nazwa, zalecana przez WHO, której to nazwie 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;
- c) w odniesieniu do substancji barwiących, oznaczenie za pomocą kodu „E” przypisanego im w dyrektywie 2009/35/WE.

IIIa.2A2. Opracowanie produktu

Należy podać wyjaśnienie dotyczące m.in.:

- a) wyboru składu i wyboru składników, zwłaszcza w odniesieniu do zamierzonych funkcji i stężeń poszczególnych składników;
- b) włączenia do składu konserwantu, co należy uzasadnić;
- c) opakowania bezpośredniego i odpowiedniego charakteru pojemnika i jego systemu zamknięcia stosowanego do przechowywania i używania produktu gotowego. W każdym przypadku, gdy istnieje ryzyko wystąpienia interakcji między produktem gotowym a opakowaniem podstawowym, przedstawia się badanie tej interakcji, zwłaszcza gdy dotyczy to preparatów do wstrzykiwań;
- d) charakterystyki mikrobiologicznej (czystość mikrobiologiczna i aktywność przeciwdrobnoustrojowa) i instrukcji stosowania;
- e) możliwego dalszego opakowania, opakowania zewnętrznego, w stosownych przypadkach;
- f) proponowanych rozmiarów opakowań związanych z proponowaną drogą podania, dawkowaniem oraz gatunkami docelowymi;
- g) wszelkich nadwyżek wsadu w postaci użytkowej mających na celu zapewnienie minimalnej siły działania na koniec okresu trwałości wraz z uzasadnieniem;
- h) wyboru procesu wytwarzania substancji czynnej i produktu gotowego;
- i) różnic między procesami wytwarzania stosowanymi do wytwarzania serii używanych w badaniach klinicznych a procesem opisanym we wniosku o dopuszczenie do obrotu, które należy omówić;
- j) w przypadku dołączenia do produktu gotowego urządzenia dozującego należy wykazać dokładność dawek;
- k) jeżeli zaleca się stosowanie testu towarzyszącego wraz z produktem gotowym (np. testu diagnostycznego), należy przekazać istotne informacje na temat tego testu.
- l) Wyjaśnienie to jest poparte danymi naukowymi dotyczącymi opracowania produktu.

▼ **M1****IIIa.2A3. Charakterystyka****IIIa.2A3.1. Wyznaczanie struktury i innych właściwości**

- 1) Aby umożliwić ustalenie odpowiedniej specyfikacji konieczna jest charakterystyka substancji biotechnologicznej lub biologicznej (obejmujące określenie właściwości fizykochemicznych, aktywności biologicznej, właściwości immunochemicznych, czystości i zanieczyszczeń) za pomocą stosownych technik. Odniesienie wyłącznie do danych z literatury naukowej nie jest akceptowalne, chyba że uzasadniono inaczej na podstawie uprzednio posiadanej wiedzy na temat podobnych cząsteczek modyfikujących, w których przypadku nie występują zagrożenia w zakresie bezpieczeństwa. Należy przeprowadzić adekwatną charakterystykę w fazie opracowywania oraz, w stosownych przypadkach, po istotnych zmianach w procesie.
- 2) Podaje się wszelkie istotne informacje na temat struktury pierwszorzędowej, drugorzędowej i struktury wyższych rzędów, w tym modyfikacji potranslacyjnych (np. glikoform) i innych modyfikacji substancji czynnej.
- 3) Podaje się szczegóły dotyczące aktywności biologicznej (czyli specyficzną zdolnością produktu do wywoływania określonego skutku biologicznego). Aktywność biologiczną określa się lub ocenia zazwyczaj za pomocą odpowiedniej, wiarygodnej i usankcjonowanej metody. Brak takiego oznaczenia należy uzasadnić. Uznaje się, że zakres danych w ramach charakterystyki zwiększy się w trakcie procesu opracowywania produktu.
- 4) Należy podać uzasadnienie wyboru metod zastosowanych w celu charakterystyki oraz ich adekwatności.

IIIa.2A3.2. Zanieczyszczenia

- 1) Należy uwzględnić zanieczyszczenia procesowe (np. białka komórek gospodarza, DNA komórek gospodarza, pozostałości pożywek, produkty wymywania z kolumn) oraz zanieczyszczenia związane z produktem (np. prekursorzy, formy rozszczepione, produkty degradacji, agregaty). Podaje się informacje ilościowe dotyczące zanieczyszczeń, w tym maksymalną ilość zanieczyszczeń w najwyższej dawce. W przypadku niektórych zanieczyszczeń związanych z procesem (np. substancji przeciwpieniących) może być uzasadnione podanie oszacowania ich usunięcia.
- 2) Jeżeli w przypadku niektórych zanieczyszczeń podano tylko dane ilościowe, należy to uzasadnić.

IIIa.2B. Opis metody wytwarzania

- 1) Dołączony do wniosku o dopuszczenie do obrotu opis metody wytwarzania, o którym mowa w art. 8, sporządza się w taki sposób, aby odpowiednio opisać informacje na temat charakteru zastosowanych działań.
- 2) Przedstawia się nazwę, adres i odpowiedzialność każdego producenta, włączając kontrahentów, oraz każdy proponowany zakład produkcyjny lub obiekt uczestniczący w wytwarzaniu, badaniu i zwolnieniu serii.
- 3) Szczegółowy opis procesu wytwarzania obejmuje co najmniej:
 - a) poszczególne etapy wytwarzania, w tym wytwarzanie substancji czynnej i opis etapów oczyszczania;

▼ **M1**

- b) podaje się schemat blokowy przedstawiający wszystkie kolejne etapy, aby można było ocenić odtwarzalność procedury wytwarzania oraz ryzyko niepożądanych oddziaływań, takich jak skażenie mikrobiologiczne, na produkty gotowe;
 - c) w przypadku wytwarzania ciągłego – pełne szczegółowe informacje dotyczące środków ostrożności podjętych w celu zapewnienia homogeniczności i jednolitości każdej serii produktu gotowego. Podaje się informację dotyczącą sposobu określania serii oraz proponowaną wielkość/wielkości serii handlowych;
 - d) wykaz wszystkich substancji wraz z odpowiednimi etapami, na których są one stosowane, w tym tych substancji, które nie mogą zostać odzyskane w toku wytwarzania;
 - e) szczegółowe informacje o mieszaniu wraz z ilościowymi danymi szczegółowymi dotyczącymi wszystkich użytych substancji, w tym przykład reprezentatywnej serii produkcyjnej;
 - f) wykaz kontroli wewnątrzprocesowych, w tym etap wytwarzania, na którym są przeprowadzane, oraz kryteria akceptacji;
 - g) w odniesieniu do sterylnych produktów, gdy stosowane są niefarmakopealne warunki sterylizacji – szczegółowe informacje o procesie sterylizacji lub zastosowanych procedurach aseptycznych.
- 4) Przedstawia się opis, dokumentację i wyniki walidacji lub badań w zakresie oceny na krytycznych etapach lub w odniesieniu do krytycznych oznaczeń stosowanych w procesie wytwarzania (np. walidacja procesu sterylizacji lub aseptycznego przetwarzania lub napełniania) oraz walidację całości procesu wytwarzania poprzez przedstawienie wyników dla trzech kolejnych serii wytworzonych z zastosowaniem opisanej metody.

IIIa.2C. Wytwarzanie i kontrola materiałów wyjściowych

- 1) Do celów niniejszego punktu termin „materiały wyjściowe” oznacza wszystkie składniki, w tym substancje czynne, użyte przy wytwarzaniu biologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego. Pożywki stosowane do wytwarzania substancji czynnej uznawane są za jeden materiał wyjściowy.
- 2) Przedstawia się ich jakościowy i ilościowy skład, gdy i w zakresie w jakim organy uważają te informacje za istotne dla jakości produktu gotowego i wszelkich możliwych zagrożeń.
- 3) Jeżeli do przygotowania tych pożywek stosowane są materiały pochodzenia zwierzęcego, podaje się informacje o gatunku zwierzęcia i rodzaju użytej tkanki, i wykazuje się zgodność z odpowiednimi monografiemi, w tym monografiemi ogólnymi i rozdziałami ogólnymi Farmakopei Europejskiej.
- 4) Wnioskodawca przedstawia dokumentację wykazującą, że materiały wyjściowe, w tym materiały siewne, komórki siewne, serie surowicy i inne materiały pochodzące od gatunków zwierząt istotnych dla przenoszenia zakażenia TSE oraz wytwarzania weterynaryjnego produktu leczniczego są zgodne z wymogami zawartymi w Wytycznych w sprawie minimalizowania ryzyka przenoszenia czynników

▼ **M1**

zwierzęcej encefalopatii gąbczastej poprzez produkty lecznicze stosowane u ludzi i weterynaryjne oraz z odpowiednią monografią Farmakopei Europejskiej.

- 5) Zgodność tę można wykazać, przedstawiając certyfikaty zgodności wydane przez Europejską Dyрекcję ds. Jakości Leków i Opieki Zdrowotnej z odniesieniem do odpowiedniej monografii Farmakopei Europejskiej.
- 6) Dokumentacja zawiera specyfikacje, informacje dotyczące badań, które mają zostać przeprowadzone w celu kontroli jakości wszystkich serii materiałów wyjściowych, oraz wyników badań serii wszystkich użytych składników; dokumentacja składana jest zgodnie z poniższymi przepisami.
- 7) Świadczenia analizy przedstawiane są dla materiałów wyjściowych w celu wykazania zgodności z określoną specyfikacją.
- 8) Substancje barwiące we wszystkich przypadkach spełniają wymagania dyrektywy 2009/35/WE.
- 9) Stosowanie antybiotyków w trakcie wytwarzania oraz konserwantów musi być zgodne z Farmakopeą Europejską.
- 10) Dla nowych substancji pomocniczych – substancji pomocniczych użytych po raz pierwszy w Unii w weterynaryjnym produkcie leczniczym lub przez nową drogę podania – przedstawia się szczegółowe informacje dotyczące wytwarzania, charakterystyki i kontroli, wraz z odniesieniami potwierdzającymi dane, zarówno kliniczne, jak i niekliniczne, dotyczące bezpieczeństwa. W przypadku substancji barwiących deklaracje zgodności wymienione w części II.2C2 pkt 3 i 4 uznaje się za wystarczające.

IIIa.2C1. **Materiały wyjściowe wymienione w farmakopeach**

- 1) Monografie Farmakopei Europejskiej mają zastosowanie do wszystkich materiałów wyjściowych w niej występujących, chyba że przedstawiono adekwatne uzasadnienie.
- 2) W odniesieniu do innych substancji każde państwo członkowskie może wymagać przestrzegania jego własnej farmakopei krajowej w stosunku do produktów wytwarzanych na jego terytorium.
- 3) Opis metod analitycznych może być zastąpiony szczegółowym odniesieniem do danej farmakopei.
- 4) Rutynowe badania przeprowadzane na każdej serii materiałów wyjściowych muszą być zgodne z podanymi we wniosku o dopuszczenie do obrotu. Jeżeli zastosowano badania inne niż wspomniane w farmakopei, należy przedstawić dowód na to, że materiały wyjściowe spełniają wymogi jakości danej farmakopei.
- 5) 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 wnioskodawcy ubiegającego się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Domniemana niewystarczalność zgłaszana jest władzom odpowiedzialnym za daną farmakopeę.

▼ **M1****IIIa.2C2. Materiały wyjściowe niewymienione w farmakopei****IIIa.2C2.1. Materiały wyjściowe pochodzenia biologicznego**

- 1) 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, w tym region geograficzny, i historię materiału wyjściowego. Wskazuje się pochodzenie, ogólny stan zdrowia i stan immunologiczny zwierząt użytych do wytwarzania tych produktów oraz stosuje się określone zbiorniki materiałów źródłowych.
- 2) Wykazuje się, zgodnie z Farmakopeą Europejską, że materiały siewne, w tym komórki siewne i zbiorniki surowicy oraz, gdy jest to możliwe, materiały źródłowe, z których zostały pozyskane, są wolne od czynników obcych (bakterii, mykoplazm, grzybów i wirusów).
- 3) Podaje się informacje dotyczące wszystkich substancji pochodzenia biologicznego zastosowanych na którymkolwiek etapie procedury wytwarzania. Informacje te obejmują strategię wytwarzania, procedury oczyszczania i inaktywacji wraz z ich walidacją oraz wszelkie procedury kontroli wewnątrzprocesowych, stworzone w celu zapewnienia jakości, bezpieczeństwa i jednorodności między kolejnymi seriami produktu gotowego, a także szczegółowe informacje dotyczące wszystkich badań pod kątem skażenia, przeprowadzonych na każdej serii substancji. Przedstawia się wszelkie specjalne środki ostrożności, jakie mogą być niezbędne podczas przechowywania materiału wyjściowego oraz, gdy jest to konieczne, długość okresu przechowywania.
- 4) W przypadku stosowania materiałów wyjściowych pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego, opisuje się środki gwarantujące, że preparat jest wolny od czynników obcych. W przypadku wykrycia lub podejrzenia obecności czynników obcych odpowiedni materiał zostaje usunięty lub przetworzony przy użyciu zatwierdzonej metody, aby zmniejszyć ryzyko ich obecności. Jeżeli po zastosowaniu tej metody wykrywa się lub podejrzewa obecność czynników obcych, odpowiedni materiał zostaje użyty tylko wtedy, gdy dalsze przetwarzanie produktu zapewni wyeliminowanie lub inaktywację tych czynników; wyeliminowanie lub inaktywacja tych czynników obcych są wykazywane.
- 5) W przypadku korzystania z komórek siewnych wykazuje się, że charakterystyki komórek nie uległy zmianie aż do najwyższego poziomu pasażowania zastosowanego w produkcji.
- 6) W odniesieniu do materiałów wyjściowych modyfikowanych genetycznie informacje te zawierają szczegółowy, taki jak: opis wyjściowych komórek lub szczepów, budowa wektora ekspresyjny (nazwa, pochodzenie, funkcja replikonu, wzmacniacz promotora oraz inne elementy regulacyjne), kontrola ostatecznie wstawionych sekwencji DNA lub RNA, sekwencje oligonukleotydowe wektora plazmidowego w komórkach, plazmid zastosowany do kotransfekcji, dodane lub usunięte geny, właściwości biologiczne końcowego konstruktu i wyrażone geny, liczba kopii oraz stabilność genetyczna.
- 7) W przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających organizmy zmodyfikowane genetycznie lub z nich złożonych (GMO), do części jakościowej wniosku należy załączyć dokumenty wymagane na podstawie dyrektywy 2001/18/WE.

▼ M1

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

IIIa.2C2.2. Materiały wyjściowe pochodzenia niebiologicznego

- 1) Opis materiału jest podany w postaci monografii przy zastosowaniu następujących pozycji:
- a) nazwa materiału wyjściowego spełniająca wymagania określone w pkt IIIa.2A1(4) uzupełnia się wszystkimi nazwami handlowymi lub synonimami naukowymi;
 - b) opis materiału wyjściowego podany w formie podobnej do tej stosowanej w części opisowej Farmakopei Europejskiej;
 - c) funkcja materiału wyjściowego;
 - d) metody identyfikacji;
 - e) przedstawia się wszelkie specjalne środki ostrożności, jakie mogą być niezbędne podczas przechowywania materiału wyjściowego oraz, gdy jest to konieczne, długość okresu przechowywania.

IIIa.2D. Badania kontrolne w trakcie procesu wytwarzania

- 1) Dokumentacja obejmuje dane szczegółowe dotyczące badań kontrolnych wewnątrzprocesowych przeprowadzanych na etapach pośrednich wytwarzania w celu sprawdzenia spójności procesu wytwarzania i produktu końcowego. Określa się specyfikacje dla każdego z badań kontrolnych i opisuje się metody analityczne. Należy dostarczyć walidację badań kontrolnych, jeżeli nie uzasadniono inaczej.
- 2) W specyfikacji serii substancji czynnej określa się kryteria akceptacji oraz badania zastosowane w celu zapewnienia wystarczającej kontroli nad jakością substancji czynnej. Jeżeli nie uzasadniono inaczej, załącza się badanie aktywności biologicznej. Określa się górne granice zanieczyszczeń, mając na uwadze względy bezpieczeństwa. Określa się jakość mikrobiologiczną substancji czynnej. Wykazuje się wolność od czynników obcych (bakterii, mykoplazm, grzybów i wirusów) zgodnie z Farmakopeą Europejską.
- 3) Zgodnie z dyrektywą 2010/63/UE oraz Europejską konwencją o ochronie zwierząt kręgowych używanych do celów doświadczalnych oraz do innych celów naukowych badania przeprowadza się w taki sposób, aby wykorzystywać jak najmniejszą liczbę zwierząt i powodować jak najmniej bólu, cierpienia, dys stresu lub trwałego uszkodzenia. Stosuje się alternatywne badanie in vitro, o ile jest dostępne, jeżeli prowadzi to do zastąpienia lub ograniczenia wykorzystania zwierząt lub zmniejszenia ich cierpienia.

IIIa.2E. Badania kontrolne produktu gotowego**IIIa.2E1. Specyfikacja produktu gotowego**

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

▼ **M1**

W przypadku, w którym istnieją odpowiednie monografie, jeżeli stosuje się procedury badań i granice 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 wymogi w zakresie jakości określone w tej farmakopei dla danej postaci farmaceutycznej. Wniosek o dopuszczenie do obrotu wyszczególnia te badania, które są przeprowadzane na reprezentatywnych próbkach z każdej serii produktu gotowego. W stosownych przypadkach podaje się częstotliwość badań przeprowadzanych na produkcie gotowym luzem zamiast na serii lub seriach z niego przygotowanych. Uzasadnia się częstotliwość wykonywania badań, które nie są przeprowadzane rutynowo. Podaje się i uzasadnia kryteria akceptacji i zwolnienia. Dostarcza się walidację badań kontrolnych przeprowadzonych na produkcie gotowym.

Określa się górne granice zanieczyszczeń, mając na uwadze względy bezpieczeństwa.

IIIa.2E2. **Opisy metod badań warunkujących zwolnienie partii i walidacja tych badań**

1) Charakterystyka ogólna

Badania ogólnych charakterystyk odnoszą się, w stosownych przypadkach, do wyglądu produktu gotowego oraz do badań fizycznych lub chemicznych obejmujących m.in. pH, osmolalność itp. W każdym konkretnym przypadku wnioskodawca ustala dla każdej z tych charakterystyk specyfikacje z odpowiednimi granicami ufności.

2) Identyfikacja i badanie siły działania

W razie potrzeby wykonuje się szczegółowe badanie identyfikacyjne substancji czynnej. W stosownych przypadkach badanie identyfikacyjne może być połączone z badaniem siły działania.

Należy przeprowadzić badanie aktywności lub badanie ilościowe substancji czynnej, lub badanie mające na celu ilościowy pomiar funkcjonalności (aktywność biologiczna/efekt funkcjonalny) związane z odpowiednimi właściwościami biologicznymi, aby wykazać, że dana seria będzie się charakteryzować odpowiednią siłą działania zapewniającą bezpieczeństwo i skuteczność.

W przypadku, w którym fizykochemiczne metody nie dostarczają wystarczających informacji na temat jakości produktu, obowiązkowe jest przeprowadzenie oznaczania biologicznego. Kiedy tylko jest to możliwe, oznaczenie to zawiera materiały porównawcze 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.

3) Identyfikacja i oznaczenie 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. W razie potrzeby sprawdza się ilość i rodzaj adiuwantów oraz ich składników w produkcie gotowym, jeżeli nie uzasadniono inaczej.

▼ M14) **Badania sterylności i czystości**

Wykazuje się wolność od czynników obcych (bakterii, mykoplazm, grzybów i, w stosownych przypadkach, endotoksyn bakteryjnych) zgodnie z Farmakopeą Europejską. W zależności od rodzaju biologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego oraz metody i warunków produkcji przeprowadza się odpowiednie badania w celu wykazania braku zanieczyszczenia innymi substancjami. Jeżeli w odniesieniu do każdej serii rutynowo przeprowadza się mniejszą liczbę badań, niż wymagana przez odpowiednią Farmakopeę Europejską, przeprowadzane badania mają decydujące znaczenie dla zgodności z monografią. Należy przedstawić dowód na to, że biologiczny weterynaryjny produkt leczniczy spełniłby wymagania, gdyby został przebadany zgodnie z monografią.

5) **Wilgotność resztkowa**

W każdej serii liofilizowanego produktu lub tabletek przeprowadza się badania na wilgotność resztkową.

6) **Objętość napełniania**

Przeprowadza się odpowiednie badania w celu wykazania prawidłowej objętości napełniania.

IIIa.2E3. Wzorce lub materiały porównawcze

Podaje się informacje dotyczące procesu wytwarzania zastosowanego w celu ustalenia materiału porównawczego. Jeżeli na potrzeby danego badania podczas opracowywania produktu wykorzystano więcej niż jeden wzorzec porównawczy, podaje się historię kwalifikacji opisującą sposób utrzymywania powiązania między poszczególnymi wzorcami.

Jeżeli stosowane są preparaty odniesienia i wzorce inne niż z Farmakopei Europejskiej, są one określone i szczegółowo opisywane.

IIIa.2F. Jednorodność między kolejnymi seriami**IIIa.2F1. Substancja czynna**

W celu zapewnienia zgodności jakości między poszczególnymi seriami substancji czynnej oraz wykazania zgodności ze specyfikacjami przedstawia się dane z reprezentatywnych serii.

IIIa.2F2. Produkt gotowy

W celu zapewnienia zgodności jakości między poszczególnymi seriami oraz wykazania zgodności ze specyfikacjami przedstawia się pełny protokół dotyczący trzech kolejnych serii odpowiadających rutynowej produkcji.

IIIa.2G. Badania stabilności1) **Badania stabilności obejmują stabilność substancji czynnej i produktu gotowego, w tym rozpuszczalnika, w stosownych przypadkach. Jeżeli substancje czynne są przechowywane, przewidziane warunki i długość przechowywania określa się na podstawie danych dotyczących stabilności; można je uzyskać albo badając same substancje czynne, albo przeprowadzając odpowiednie badania produktu gotowego.**

▼ **M1**

- 2) Podaje się opis podjętych badań, na których podstawie ustalono proponowane przez wnioskodawcę: długość okresu trwałości, zalecane warunki przechowywania oraz specyfikację przy końcu okresu trwałości. Badania te są zawsze badaniami w czasie rzeczywistym; przeprowadza się je na co najmniej trzech reprezentatywnych seriach wyprodukowanych zgodnie z opisanym procesem wytwarzania oraz na produktach przechowywanych w końcowych pojemnikach; badania te obejmują przeprowadzane w regularnych odstępach czasu badania stabilności biologicznej i fizykochemicznej produktu gotowego do czasu upływu deklarowanego okresu trwałości.
- 3) Wnioski zawierają wyniki analiz uzasadniające proponowaną długość okresu trwałości w proponowanych warunkach przechowywania. Wyniki uzyskane w badaniach stabilności uwzględnia się przy określaniu odpowiedniej postaci użytkowej oraz specyfikacji zwalniania, aby zapewnić zgodność produktu z deklarowanym okresem trwałości.
- 4) W przypadku, w którym produkt jest podawany w paszy, podaje się informację dotyczącą długości okresu trwałości produktu na różnych etapach mieszania, gdy postępuje się zgodnie z zaleceniami.
- 5) W przypadku, w którym produkt gotowy wymaga rozpuszczenia przed podaniem lub jest podawany w wodzie pitnej, wymagane jest podanie długości okresu trwałości produktu rozpuszczonego zgodnie z zaleceniami. Przedstawia się dane potwierdzające proponowaną długość okresu trwałości rozpuszczonego produktu.
- 6) W przypadku pojemników wielodawkowych podaje się dane dotyczące stabilności w celu uzasadnienia okresu trwałości po pierwszym napoczęciu lub otwarciu opakowania oraz określa się specyfikację okresu stosowania.
- 7) W przypadku, w którym produkt gotowy może być podatny na wystąpienie produktów rozpadu, wnioskodawca określa je i wskazuje zastosowane metody identyfikacji oraz procedury badawcze.
- 8) Dane dotyczące stabilności uzyskane z badania produktów skojarzonych można wykorzystać, gdy jest to należycie uzasadnione, dla produktów pochodnych zawierających jeden lub więcej tych samych składników.
- 9) Wykazuje się skuteczność każdego systemu konserwującego. Informacje o skuteczności konserwantów w innych podobnych biologicznych weterynaryjnych produktach leczniczych tego samego producenta można uznać za wystarczające.

IIIa.2H. Inne informacje

Informacje dotyczące jakości biologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego nieuwzględnione w częściach IIIa.2–IIIa.2G można zawrzeć w dokumentacji.

IIIa.3. Część 3: Dokumentacja dotycząca bezpieczeństwa (badania bezpieczeństwa i pozostałości)

- 1) Każde sprawozdanie z badań zawiera:
 - a) kopię planu badania (protokół);
 - b) w stosownych przypadkach – poświadczenie zgodności z dobrą praktyką laboratoryjną;

▼ **M1**

- c) opis zastosowanych metod, aparatury i materiałów;
 - d) opis i uzasadnienie systemu badań;
 - e) na tyle dokładny opis uzyskanych wyników, aby umożliwiał ich krytyczną ocenę niezależnie od interpretacji autora;
 - f) w stosownych przypadkach – analizę statystyczną wyników;
 - g) omówienie wyników wraz z komentarzem dotyczącym poziomów zaobserwowanych i niezaobserwowanych skutków oraz wszelkich nietypowych wniosków;
 - h) nazwę laboratorium;
 - i) imię i nazwisko kierownika badania;
 - j) podpis i datę;
 - k) miejsce i czas przeprowadzenia badania;
 - l) legendę skrótów i kodów, niezależnie od tego, czy są one akceptowane międzynarodowo;
 - m) opis procedur matematycznych i statystycznych.
- 2) Opublikowane badania mogą zostać zaakceptowane, jeżeli zawierają wystarczającą ilość danych, aby można było przeprowadzić niezależną ocenę. Techniki doświadczalne opisuje się wystarczająco szczegółowo, aby możliwe było ich powtórzenie, a prowadzący badania mógł ustalić ich ważność. Streszczeń badań, w których przypadku nie są dostępne szczegółowe sprawozdania, nie akceptuje się jako ważnej dokumentacji. Jeżeli substancję poddano wcześniej ocenie celem ustalenia dopuszczalnych limitów pozostałości, aby uwzględnić niektóre wymogi bezpieczeństwa można odnieść się do EPMAR. W przypadku zastosowania odniesienia do EPMAR nie ma konieczności przedkładania badań już poddanych ocenie w ramach oceny dopuszczalnych limitów pozostałości; należy przedstawić wyłącznie nowe badania niedostępne na potrzeby oceny dopuszczalnych limitów pozostałości. Jeżeli droga narażenia (na przykład dla użytkownika) nie jest identyczna z drogą wykorzystaną zgodnie z rozporządzeniem (UE) 2018/782, niezbędne mogą się okazać nowe badania.

IIIa.3A. Badania bezpieczeństwa

- 1) Dokumentacja dotycząca bezpieczeństwa musi być adekwatna na potrzeby oceny:
- a) potencjalnej toksyczności weterynaryjnego produktu leczniczego oraz wszelkich działań niebezpiecznych lub niepożądanych u gatunków docelowych, które to działania mogą wystąpić w przypadku stosowania w proponowanych warunkach;
 - b) potencjalnych zagrożeń, które mogą być spowodowane narażeniem ludzi na działanie weterynaryjnego produktu leczniczego, na przykład podczas podawania go zwierzęciu;
 - c) potencjalnych zagrożeń dla środowiska naturalnego wynikających ze stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego.

▼ M1

- 2) W niektórych przypadkach może być konieczne przebadanie metabolitów związku macierzystego, jeżeli stanowią one pozostałości budzące obawy.
- 3) Substancję pomocniczą użytą po raz pierwszy w weterynaryjnym produkcie leczniczym lub z wykorzystaniem nowego sposobu podania traktuje się jak substancję czynną.
- 4) Należy uwzględnić wszystkie sekcje wymienione w części IIIa.3 A. W zależności od charakteru produktu niektóre sekcje mogą nie być istotne oraz można pominąć niektóre badania, jeżeli jest to uzasadnione.

IIIa.3A1. Dokładna identyfikacja produktu i jego substancji czynnych:

- a) międzynarodowa niezastrzeżona nazwa (INN);
- b) nazwa Międzynarodowej Unii Chemii Czystej i Stosowanej (IUPAC);
- c) numer Chemical Abstract Service (CAS);
- d) klasyfikacja terapeutyczna, farmakologiczna i chemiczna;
- e) synonimy i skróty;
- f) wzór strukturalny;
- g) wzór molekularny;
- h) masa cząsteczkowa;
- i) stopień zanieczyszczenia;
- j) jakościowy i ilościowy skład zanieczyszczeń;
- k) opis właściwości fizycznych;
- l) rozpuszczalność w wodzie lub rozpuszczalnikach organicznych wyrażona w g/l, ze wskazaniem temperatury;
- m) załamywanie się światła, skręcalność optyczna itp.;
- n) postać użytkowa produktu.

IIIa.3A2. Farmakologia

- 1) Badania farmakologiczne mają fundamentalne znaczenie w wyjaśnianiu mechanizmów, za których pomocą weterynaryjny produkt leczniczy wywołuje skutek leczniczy, i z tego względu należy uwzględnić badania farmakologiczne przeprowadzane na docelowych gatunkach zwierząt oraz w stosownych przypadkach na gatunkach niedocelowych. W stosownych przypadkach można zastosować odniesienia do badań wskazanych w części 4 dokumentacji.
- 2) Badania farmakologiczne mogą być także pomocne w zrozumieniu zjawisk toksykologicznych. 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.

▼ M1

- 3) Dokumentacja dotycząca bezpieczeństwa jest zawsze poprzedzona szczegółowymi informacjami o badaniach farmakologicznych przeprowadzonych na zwierzętach laboratoryjnych oraz wszystkimi istotnymi informacjami zaobserwowanymi podczas badań klinicznych na zwierzęciu docelowym.

IIIa.3A2.1. 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. Szczegółowe informacje na temat właściwości farmakodynamicznych związanych ze skutkiem leczniczym przedstawia się w części 4 A dokumentacji.

IIIa.3A2.2. Farmakokinetyka

Podaje się dane dotyczące losu substancji czynnej i jej metabolitów u zwierząt laboratoryjnych, obejmujące wchłanianie, dystrybucję, metabolizm 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.

IIIa.3A3. Toksykologia

- 1) Dokumentacja toksykologiczna musi być zgodna z wytycznymi opublikowanymi przez Agencję w sprawie ogólnego podejścia do badań oraz z wytycznymi dotyczącymi konkretnych badań. Wytyczne te obejmują dane toksykologiczne wymagane w celu ustalenia bezpieczeństwa użytkownika oraz ocenę działań niepożądanych dla zwierząt docelowych i środowiska.
- 2) Badania toksyczności przeprowadza się na substancjach czynnych, a nie na produktach, z zastrzeżeniem odmiennych szczegółowych wymagań.
- 3) Badania na zwierzętach prowadzi się na ustalonych rasach zwierząt laboratoryjnych, w których przypadku dostępne są (w miarę możliwości) dane historyczne.

IIIa.3A3.1. Toksyczność pojedynczej dawki

Badania toksyczności pojedynczej dawki mogą być zastosowane do przewidywania:

- a) możliwych skutków ostrego przedawkowania u gatunków docelowych;
- b) skutków, które mogą wystąpić w razie przypadkowego podania ludziom;
- c) dawek, które mogą być przydatne dla badań nad powtórnymi dawkami.

Badania toksyczności pojedynczej dawki ujawniają 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, na przykład jeśli przewidziane jest znaczne narażenie użytkownika weterynaryjnego produktu leczniczego na kontakt z produktem poprzez wdychanie lub kontakt skórny.

▼ **M1****IIIa.3A3.2. Toksyczność powtórnej dawki**

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

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 podania, a także czas trwania badania są wybierane z uwzględnieniem proponowanych warunków zastosowania klinicznego lub narażenia użytkownika. Wnioskodawca podaje swoje powody dotyczące zakresu i czasu trwania badań oraz wybranego dawkowania.

IIIa.3A3.3. Tolerancja gatunków docelowych

Podaje się streszczenie wszelkich objawów nietolerancji, jakie zostały zaobserwowane podczas badań przeprowadzonych na gatunkach docelowych, zwykle z zastosowaniem końcowej postaci użytkowej produktu i zgodnie z wymaganiami części IIIa.4A4 (bezpieczeństwo zwierząt docelowych). 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 dokumentacji.

IIIa.3A3.4. Toksyczność reprodukcyjna, w tym toksyczność rozwojowa**1) Badanie dotyczące oddziaływania na reprodukcję**

W przypadku produktów przeznaczonych do stosowania u zwierząt hodowlanych należy przedstawić badania bezpieczeństwa reprodukcyjnego zgodnie z VICH GL43. Nie oczekuje się przeprowadzania badań toksyczności reprodukcyjnej na zwierzętach laboratoryjnych w celu oceny skutków dla użytkownika.

2) Badanie toksyczności rozwojowej

W celu oceny skutków u docelowych gatunków zwierząt badania toksyczności rozwojowej nie są wymagane w przypadku produktów przeznaczonych wyłącznie do stosowania u zwierząt niehodowlanych. W przypadku innych produktów badanie toksyczności rozwojowej przeprowadza się na co najmniej jednym gatunku, który może być gatunkiem docelowym.

W celu oceny bezpieczeństwa użytkownika przeprowadza się standardowe badania toksyczności rozwojowej zgodnie ze standardowymi badaniami opartymi na ustalonych wytycznych (w tym badaniach VICH GL32 i OECD) we wszystkich przypadkach, w których można się spodziewać znaczącego narażenia użytkownika.

IIIa.3A3.5. Genotoksyczność

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

▼ M1

Na substancjach czynnych przeprowadza się zazwyczaj standardowy zestaw badań nad genotoksycznością zgodnie ze standardowymi badaniami opartymi na ustalonych wytycznych (w tym badaniach VICH GL23 i OECD).

IIIa.3A3.6. Rakotwórczość

Decyzja o konieczności przeprowadzenia badań rakotwórczości uwzględnia wyniki badań nad genotoksycznością, związkami między strukturą a działaniem oraz ustalenia z badań nad toksycznością dawek powtórnych, które mogą wskazywać na możliwość wystąpienia zmian hiper-/neoplastycznych.

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

Badanie rakotwórczości przeprowadza się zgodnie ze standardowymi badaniami opartymi na ustalonych wytycznych (w tym badaniach VICH GL28 i OECD).

IIIa.3A3.7. Wyjątki

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

- a) zgodnie z przewidzianymi warunkami stosowania można się spodziewać, że weterynaryjny produkt leczniczy zostanie przyjęty przez zwierzę doustnie, lub
- b) zgodnie z przewidzianymi warunkami stosowania można się spodziewać, że weterynaryjny produkt leczniczy spowoduje narażenie użytkownika drogą doustną.

IIIa.3A4. Inne wymogi**IIIa.3A4.1. Badania specjalne**

W przypadku szczególnych grup substancji lub gdy działania zaobserwowane w trakcie badań nad powtórą dawką obejmują zmiany wskazujące na np. immunogenność, 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.

W odniesieniu do produktów, w których przypadku może wystąpić narażenie skóry i oczu, przedstawia się badania działania drażniącego i uczulającego. Badania te są zwykle przeprowadzane na końcowej postaci użytkowej.

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

▼ **M1****IIIa.3A4.2. Obserwacje u ludzi**

Dostarcza się informacje dotyczące tego, czy substancje farmakologicznie czynne weterynaryjnego produktu leczniczego są stosowane jako produkty lecznicze w leczeniu ludzi; jeżeli tak, to sporządza się opracowanie opublikowanych badań 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; jeżeli z powodów dotyczących bezpieczeństwa składniki weterynaryjnych produktów leczniczych nie są same w sobie stosowane lub już nie są stosowane jako produkty lecznicze w leczeniu ludzi, podaje się takie powody, o ile są one publicznie dostępne.

IIIa.3A4.3. Rozwój oporności i związane z tym zagrożenie dla ludzi

Wymogi dotyczące danych wymienione w niniejszym punkcie odnoszą się do substancji przeciwbakteryjnych i mogą nie mieć zastosowania do innych rodzajów środków przeciwdrobnoustrojowych (mianowicie leków przeciwwirusowych, przeciwgrzybiczych i przeciwprwotniakowych); w przypadku substancji innych niż przeciwbakteryjne, dla których jest dobrze ugruntowane występowanie oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe w stosownych przypadkach można stosować te same wymogi.

Niezbędne są dane dotyczące możliwego pojawienia się opornych bakterii lub determinantów oporności, które mają znaczenie dla zdrowia ludzkiego i są związane ze stosowaniem weterynaryjnych produktów leczniczych. W tej kwestii szczególnie ważny jest mechanizm rozwoju i wyboru tej oporności. W razie konieczności proponuje się działania ograniczające rozwój oporności wynikającej z planowanego wykorzystania weterynaryjnego produktu leczniczego.

Dane dotyczące oporności istotne dla klinicznego zastosowania produktu u zwierząt docelowych opisuje się zgodnie z częścią IIIa.4A2. W stosownych przypadkach przedstawia się odniesienia do danych określonych w części IIIa.4A2.

- 1) W przypadku zwierząt, od których lub z których pozyskuje się żywność, ocena ryzyka obejmuje:
 - a) identyfikację opornych bakterii lub determinantów oporności, które mogą być związane z chorobami u ludzi (bakterie odzwierzęce lub komensalne) i są wybrane w wyniku stosowania przeciwdrobnoustrojowego weterynaryjnego produktu leczniczego u zwierząt docelowych (identyfikacja zagrożenia);
 - b) prawdopodobieństwo uwolnienia zidentyfikowanych zagrożeń ze strony docelowych gatunków zwierząt w wyniku stosowania rozważanego weterynaryjnego produktu leczniczego;
 - c) prawdopodobieństwo późniejszego narażenia ludzi na zidentyfikowane zagrożenia drogą pokarmową lub przez kontakt bezpośredni oraz wynikające z tego konsekwencje (niekorzystne skutki zdrowotne) dla zdrowia ludzi. Wytyczne są dostępne w VICH GL27 i unijnych GL.
- 2) W przypadku zwierząt domowych rozważenie ryzyka dla zdrowia ludzi lub zdrowia publicznego obejmuje:
 - a) identyfikację opornych bakterii lub determinantów oporności, które mogą być związane z chorobami u ludzi i są wybrane w wyniku stosowania przeciwdrobnoustrojowego weterynaryjnego produktu leczniczego u zwierząt docelowych;

▼ **M1**

b) oszacowanie narażenia na bakterie odzwierzęce i komensalne u docelowych gatunków zwierząt w oparciu o warunki stosowania rozważanego weterynaryjnego produktu leczniczego;

c) rozważenie późniejszego narażenia ludzi na oporność na środki przeciwdrobnoustrojowe i wynikających z tego konsekwencji dla zdrowia ludzkiego.

3) Należy uwzględnić kwestię oporności w środowisku.

IIIa.3A5. **Bezpieczeństwo użytkownika**

Sekcja dotycząca bezpieczeństwa użytkownika zawiera ocenę skutków opisanych w częściach IIIa.3 A–IIIa.3A4 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.

Bezpieczeństwo użytkownika należy zapewnić zgodnie z wytycznymi Komitetu ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych.

IIIa.3A6. **Ocena ryzyka dla środowiska naturalnego**

IIIa.3A6.1. **Ocena ryzyka dla środowiska dotyczącego weterynaryjnych produktów leczniczych niezawierających organizmów zmodyfikowanych genetycznie lub niezłożonych z takich organizmów**

1) 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. W ocenie określa się również wszelkie środki ostrożności, które mogą być konieczne do ograniczenia takiego ryzyka.

2) Ocena obejmuje dwie fazy. Pierwsza faza oceny jest przeprowadzana zawsze. Szczegółowe informacje o ocenie podawane są zgodnie z wytycznymi publikowanymi przez Agencję. Ocena wykazuje potencjalne narażenie środowiska naturalnego na produkt oraz poziom ryzyka związany z wszelkiego rodzaju narażeniem, biorąc pod uwagę w szczególności:

a) docelowe gatunki zwierząt oraz proponowany wzór stosowania;

b) metodę podawania, w szczególności prawdopodobny zakres, w którym produkt wejdzie bezpośrednio do systemu środowiskowego;

c) możliwe wydalanie produktu, jego substancji czynnych lub istotnych metabolitów do środowiska przez leczone zwierzęta; utrzymanie się produktu i substancji w takich wydalinach;

d) usuwanie niewykorzystanego weterynaryjnego produktu leczniczego lub innych odpadów.

3) W drugiej fazie przeprowadza się dalsze dokładne badania losu i oddziaływania produktu na konkretne ekosystemy, zgodnie z wytycznymi opublikowanymi przez Agencję. Uwzględnia się zakres kontaktu produktu ze środowiskiem naturalnym oraz dostępne informacje dotyczące właściwości fizycznych/chemicznych, farmakologicznych lub toksykologicznych substancji, łącznie z metabolitami w przypadku rozpoznanego ryzyka, które to informacje zostały uzyskane podczas przeprowadzania innych badań i prób wymaganych niniejszym rozporządzeniem.

▼ **M1**

W przypadku produktów przeznaczonych dla gatunków zwierząt, od których lub z których pozyskuje się żywność, substancje trwałe, wykazujące zdolność do bioakumulacji i toksyczne (PBT) lub bardzo trwałe i wykazujące bardzo dużą zdolność do bioakumulacji (vPvB) klasyfikuje się zgodnie z kryteriami zawartymi w załączniku XIII do rozporządzenia REACH i ocenia zgodnie z opublikowanymi przez Agencję wytycznymi dotyczącymi oceny substancji zawartych w weterynaryjnych produktach leczniczych pod kątem PBT i vPvB.

IIIa.3A6.2. **Ocena ryzyka dla środowiska dotyczącego weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających organizmy zmodyfikowane genetycznie lub z nich złożonych**

- 1) 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.
- 2) W poszczególnych przypadkach dokładnie ocenia się potencjalne działania niepożądane dla zdrowia ludzkiego i środowiska, które mogą wystąpić w wyniku przeniesienia genów z GMO do innych organizmów lub powstać w wyniku modyfikacji genetycznych. Celem takiej oceny ryzyka dla środowiska naturalnego jest identyfikacja i ocena potencjalnych bezpośrednich i pośrednich, natychmiastowych lub opóźnionych działań niepożądanych GMO dla zdrowia ludzkiego i środowiska (w tym roślin i zwierząt) i przeprowadza się ją zgodnie z zasadami z załącznika II do dyrektywy 2001/18/WE.

IIIa.3B. **Badania pozostałości**

- 1) Do celów niniejszego punktu zastosowanie mają definicje rozporządzenia (WE) nr 470/2009
- 2) Badania zanikania pozostałości w jadalnych tkankach lub w jajach, mleku i miodzie (wosku, w stosownych przypadkach) 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.
- 3) W przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania u zwierząt, od których lub z których pozyskuje się żywność, dokumentacja dotycząca pozostałości wykazuje:
 - a) 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 (wosku, w stosownych przypadkach) od niego pozyskanych;
 - b) że w celu zapobiegania wszelkiemu ryzyku dla zdrowia konsumenta środków spożywczych pochodzących od lub z leczonego zwierzęcia, można ustalić realistyczne okresy karencji, które mogą być przestrzegane w praktycznych warunkach gospodarki rolnej;
 - c) że metody analityczne wykorzystane w badaniu zanikania pozostałości są zwalidowane w stopniu wystarczającym do koniecznego zapewnienia stosowności przedłożonych danych dotyczących pozostałości jako podstawy okresu karencji.

▼ M1**IIIa.3B1. Identyfikacja produktu**

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

- a) skład,
- b) wyniki badań fizycznych i chemicznych (siła działania i czystość) dla odpowiednich serii,
- c) identyfikacja serii.

IIIa.3B2. Zanikanie pozostałości

- 1) Celem tych badań, które mierzą szybkość, z jaką pozostałości ubywają ze zwierzęcia docelowego po podaniu ostatniej dawki weterynaryjnego produktu leczniczego, jest umożliwienie określenia okresów karencji niezbędnych do zapewnienia, aby w środkach spożywczych uzyskanych od lub z leczonych zwierząt nie było pozostałości, które mogą stanowić zagrożenie dla konsumentów.
- 2) Przedstawia się aktualny status dopuszczalnych limitów pozostałości dla składników weterynaryjnego produktu leczniczego w odniesieniu do odpowiednich gatunków docelowych.
- 3) Poziomy obecnych pozostałości są oznaczane w wystarczającej liczbie punktów czasowych po podaniu badanym zwierzętom ostatniej dawki weterynaryjnego produktu leczniczego. Badania na ssakach i ptakach przeprowadza się zgodnie z VICH GL48 i innymi odpowiednimi wytycznymi. Badania pozostałości w miodzie przeprowadza się zgodnie z VICH GL56, a badania dotyczące zanikania pozostałości w gatunkach zwierząt wodnych zgodnie z VICH GL57.
- 4) W oparciu o ocenę należy przedstawić uzasadnienie dla proponowanego okresu karencji.

IIIa.3B3. Metoda analityczna dotycząca pozostałości

- 1) Badanie(-a) nad zanikaniem pozostałości, metoda(-y) analityczna(-e) oraz walidację tej metody (tych metod) przeprowadza się zgodnie z VICH GL49.
- 2) Przydatność proponowanej metody analitycznej oceniana jest w odniesieniu do stanu wiedzy naukowej i technicznej w momencie przedkładania wniosku.

IIIa.4. Część 4: Dokumentacja dotycząca skuteczności (badania przedkliniczne i badania kliniczne)**IIIa.4A. Badania przedkliniczne**

Badania przedkliniczne mają na celu zbadanie bezpieczeństwa zwierząt docelowych i skuteczności produktu oraz są wymagane w celu ustalenia aktywności farmakologicznej, właściwości farmakokinetycznych, dawki i odstępów między dawkami, oporności (w stosownych przypadkach) oraz tolerancji zwierząt docelowych na produkt.

IIIa.4A1. Farmakologia**IIIa.4A1.1. Farmakodynamika**

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

▼ **M1**

- 2) Mechanizm działania oraz skutki farmakologiczne, na których opiera się zalecane w praktyce stosowanie, są odpowiednio opisane, łącznie ze skutkami wtórnymi (o ile występują). Na ogół badane jest działanie na główne funkcje organizmu. Wyniki określone są w postaci ilościowej (stosując, na przykład, krzywe zależności dawka-odpowiedź, krzywe zależności czas-odpowiedź itd.) oraz, gdy tylko możliwe, w porównaniu z substancją, której aktywność jest dobrze znana. W przypadku deklarowania wyższej aktywności substancji czynnej przedstawia się różnice i wykazuje, że są statystycznie istotne.
- 3) Badane są wszelkie działania innych charakterystyk produktów (np. drogi podania lub postaci użytkowej) na aktywność farmakologiczną substancji czynnej.
- 4) Techniki doświadczalne, o ile nie są procedurami standardowymi, są opisane na tyle szczegółowo, aby można je było odtworzyć i ustalić ich ważność. Jasno określa się wyniki doświadczalne oraz przedstawia wyniki wszelkich porównań statystycznych.
- 5) Jeżeli nie podano odpowiednich powodów przeciwnych, bada się również każdą ilościową modyfikację reakcji wynikającą z powtórnego podania substancji.

IIIa.4A1.2. Farmakokinetyka

- 1) Podstawowe dane farmakokinetyczne dotyczące substancji czynnej są wymagane w kontekście oceny bezpieczeństwa zwierzęcia docelowego i skuteczności weterynaryjnego produktu leczniczego u gatunków docelowych, w szczególności jeżeli dotyczy to nowej substancji lub postaci użytkowej.
- 2) Cele badań farmakokinetycznych na docelowych gatunkach zwierząt można podzielić na cztery główne dziedziny:
 - a) opisanie podstawowych właściwości farmakokinetycznych (mianowicie wchłanianie, rozmieszczenie, metabolizm i wydalanie) substancji czynnej w postaci użytkowej;
 - b) badania nad powiązaniem między trybem dawkowania, stężeniem w płazmie i tkankach z upływem czasu oraz efektami farmakologicznymi, leczniczymi lub toksycznymi;
 - c) w stosownych przypadkach – porównanie parametrów farmakokinetycznych między różnymi gatunkami docelowymi i zbadanie możliwych różnic między gatunkami mających wpływ na bezpieczeństwo zwierząt docelowych oraz skuteczność weterynaryjnego produktu leczniczego;
 - d) w stosownych przypadkach – porównanie dostępności biologicznej w celu wspierania tworzenia związku między informacjami dotyczącymi bezpieczeństwa i skuteczności różnych produktów, form farmaceutycznych, mocy lub dróg podania, lub w celu porównania wpływu zmian w wytwarzaniu lub składzie, w tym w pilotażowej i końcowej postaci użytkowej.
- 3) W przypadku docelowych gatunków zwierząt badania farmakokinetyczne są z reguły niezbędne do uzupełnienia badań farmakodynamicznych w celu ustalenia bezpiecznego i skutecznego schematu dawek (drogi i miejsca podawania, dawki, odstęp między dawkami, liczby podań itd.). Dodatkowe badania farmakokinetyczne mogą być wymagane do ustalenia schematu dawek w zależności od pewnych zmiennych populacji.

▼ M1

- 4) Jeżeli badania farmakokinetyczne przedstawiono w części 3 dokumentacji, można wprowadzić odniesienie do tych badań.
- 5) W przypadku mieszanek stałych należy zapoznać się z sekcją IV.

IIIa.4A2. Rozwój oporności i związane z tym zagrożenie dla zwierząt

- 1) W przypadku odpowiednich biologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych (np. substancji o działaniu przeciwdrobnoustrojowym i przeciw pasożytniczym) przedstawia się informacje na temat obecnej oporności (w stosownych przypadkach) oraz potencjalnego pojawienia się oporności o znaczeniu klinicznym dla deklarowanego wskazania u docelowych gatunków zwierząt. Jeżeli to możliwe, przedstawia się informacje na temat mechanizmów oporności, molekularnej genetycznej podstawy oporności oraz szybkości przenoszenia determinantów oporności. W stosownych przypadkach przedstawia się informacje na temat ko-oporności i oporności krzyżowej. Wnioskodawca proponuje działania ograniczające rozwój oporności u organizmów mających znaczenie kliniczne dla planowanego wykorzystania weterynaryjnego produktu leczniczego.
- 2) Oporność związaną z ryzykiem dla ludzi opisuje się zgodnie z częścią 3 dokumentacji. W stosownych przypadkach przedstawia się odniesienia do danych określonych w części 3 dokumentacji.

IIIa.4A3. Określenie i potwierdzenie dawki

- 1) Przedstawia się odpowiednie dane uzasadniające proponowaną dawkę, odstępy między dawkami, czas trwania leczenia i wszelkie odstępy między powtórным leczeniem.
- 2) W przypadku badań prowadzonych w warunkach terenowych przedstawia się odpowiednie informacje określone w badaniach klinicznych.

IIIa.4A4. Tolerancja u docelowych gatunków zwierząt

- 1) W docelowych gatunkach zwierząt badana jest tolerancja lokalna i ogólnoustrojowa na weterynaryjny produkt leczniczy. Celem badań bezpieczeństwa zwierząt docelowych jest scharakteryzowanie objawów nietolerancji oraz ustalenie właściwego marginesu bezpieczeństwa odnośnie do zalecanych dróg podawania. Można ten cel osiągnąć poprzez zwiększenie dawki lub wydłużenie okresu trwania leczenia.
- 2) Sprawozdania z badań zawierają szczegółowe informacje o wszystkich oczekiwanych skutkach farmakologicznych i wszystkich działaniach niepożądanych. Badania bezpieczeństwa zwierząt docelowych przeprowadza się zgodnie z VICH oraz odpowiednimi wytycznymi opublikowanymi przez Agencję. Inne badania przedkliniczne i kliniczne, wraz z odpowiednimi informacjami z opublikowanej literatury, również mogą dostarczyć informacji na temat bezpieczeństwa u gatunków docelowych.

IIIa.4B. Badania kliniczne**IIIa.4B1. Zasady ogólne**

- 1) Badania kliniczne planuje się, przeprowadza i zgłasza z uwzględnieniem VICH i odpowiednich wytycznych opublikowanych przez Agencję. Dane pochodzące z badań klinicznych przeprowadzonych poza Unią mogą zostać wzięte pod uwagę w ocenie wniosku o dopuszczenie do obrotu wyłącznie w przypadku, gdy dane te są wystarczająco reprezentatywne dla sytuacji w Unii.

▼ M1

- 2) Dane doświadczalne, takie jak badania rozpoznawcze/pilotażowe, lub wyniki podejść nieeksperymentalnych potwierdzone są danymi uzyskiwanymi w normalnych warunkach terenowych, chyba że uzasadnione jest inne postępowanie.
- 3) Celem badań klinicznych jest zbadanie w warunkach terenowych bezpieczeństwa zwierząt docelowych lub skuteczności weterynaryjnego produktu leczniczego w normalnych warunkach hodowli zwierząt lub w ramach dobrej praktyki weterynaryjnej. W trakcie badań wykazane zostaje działanie weterynaryjnego produktu leczniczego po podaniu go zamierzonemu gatunkowi docelowemu przy zastosowaniu proponowanego schematu dawek i proponowanych dróg podawania. Projekt badania klinicznego ma na celu potwierdzenie wskazań oraz uwzględnienie wszelkich przeciwwskazań w zależności od gatunku, wieku, rasy i płci, wskazówek dotyczących stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego, a także wszystkich działań niepożądanych, które może wywoływać.
- 4) Wszystkie weterynaryjne badania kliniczne przeprowadza się zgodnie ze szczegółowym protokołem badań. W przypadku postaci użytkowych przeznaczonych do stosowania podczas weterynaryjnych badań klinicznych w Unii, na oznakowaniu opakowania znajduje się nanieśiona w sposób wyraźny i nieusuwalny adnotacja „do stosowania jedynie w weterynaryjnych badaniach klinicznych”.
- 5) Jeżeli nie uzasadniono innego postępowania, badania kliniczne przeprowadza się na zwierzętach kontrolnych (kontrolowane badania kliniczne). Wyniki skuteczności uzyskane w związku z zastosowaniem nowego produktu porównuje się z wynikami uzyskanymi w badaniach na docelowych gatunkach zwierząt, które otrzymywały weterynaryjny produkt leczniczy dopuszczony w Unii, wykazujący dopuszczalny poziom skuteczności i zatwierdzony dla proponowanych wskazań do stosowania u tych samych docelowych gatunków zwierząt, lub otrzymywały placebo, albo nie były leczone. Podaje się wszystkie uzyskane wyniki, zarówno pozytywne, jak i negatywne.
- 6) W projekcie protokołu, analizie i ocenie badań klinicznych stosuje się ustalone zasady statystyczne zgodnie z odpowiednimi wytycznymi opublikowanymi przez Agencję, chyba że uzasadniono inaczej.

IIIa.4B2. Dokumentacja

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

IIIa.4B2.1. Wyniki badań przedklinicznych

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

- a) badań ukazujących aktywność farmakologiczną;
- b) badań ukazujących mechanizmy farmakodynamiczne leżące u podłoża działania leczniczego;
- c) badań ukazujących główny profil farmakokinetyczny;
- d) badań ukazujących bezpieczeństwo zwierząt docelowych;

▼ M1

- e) badań mających na celu ustalenie i potwierdzenie dawki (w tym odstępu między dawkami, czasu trwania leczenia i wszelkich odstępów między powtórным leczeniem);
- f) badań i dochodzeń dotyczących oporności, w stosownych przypadkach.

W przypadku gdy podczas przeprowadzania badań wystąpią niespodziewane wyniki, muszą one być wystarczająco precyzyjne. Ponadto we wszystkich badaniach przedklinicznych podaje się następujące szczegółowe dane:

- a) streszczenie;
- b) protokół badania;
- c) szczegółowy opis celów, projektu i przebiegu obejmujący zastosowane metody, aparaturę i materiały, dane takie jak: gatunek, wiek, waga, płeć, liczba, rasa lub odmiana zwierząt, ich identyfikacja, dawka, droga i schemat podawania;
- d) analizę statystyczną wyników;
- e) obiektywne omówienie uzyskanych wyników prowadzące do wysunięcia wniosków dotyczących bezpieczeństwa zwierząt docelowych oraz skuteczności weterynaryjnego produktu leczniczego.

Uzasadnia się pominięcie którychkolwiek z powyższych danych.

IIIa.4B2.2. Wyniki badań 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.

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 każdego badania klinicznego obserwacje kliniczne podsumowuje się w streszczeniu dotyczącym badań 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 badań przed czasem i powody tego wycofania;
- c) w odniesieniu do zwierząt kontrolnych czy:
 - (i) nie były leczone;
 - (ii) otrzymywały placebo;

▼ **M1**

- (iii) otrzymywały inny weterynaryjny produkt leczniczy dopuszczony do obrotu w Unii, wykazujący dopuszczalny poziom skuteczności i zatwierdzony dla proponowanych wskazań u tych samych docelowych gatunków zwierząt; lub
- (iv) otrzymywały tę samą badaną substancję czynną w innej postaci 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) statystyczną ocenę wyników.

Główny badacz wyciąga ogólne wnioski dotyczące: skuteczności weterynaryjnego produktu leczniczego i bezpieczeństwa zwierząt docelowych 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 objawów klinicznych przedawkowania, jeśli zostały zaobserwowane.

SEKCJA IIIb

WYMOGI DOTYCZĄCE IMMUNOLOGICZNYCH WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Do immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych określonych w art. 4 ust. 5 z wyjątkiem produktów określonych w art. 4 ust. 5 stosują się następujące wymagania, o ile w sekcji IV nie określono inaczej.

IIIb.1. Część 1: Streszczenie dokumentacji

Należy odwołać się do sekcji I.

IIIb.2. Część 2: Dokumentacja dotycząca jakości (informacje fizykochemiczne, biologiczne i mikrobiologiczne)**IIIb.2A. Opis produktu****IIIb.2A1. Skład jakościowy i ilościowy**

- 1) Skład jakościowy wszystkich składników immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego oznacza oznaczenie lub opis:
 - a) substancji czynnych;
 - b) składników adiuwantów;
 - c) składników pozostałych substancji pomocniczych, niezależnie od ich charakteru lub użytej ilości, włączając konserwanty, stabilizatory, substancje barwiące, substancje aromatyczne, markery itp.;
 - d) dołączonych rozpuszczalników do odtwarzania.

▼ **M1**

- 2) Dane określone w pkt 1 uzupełnia się wszelkimi istotnymi danymi dotyczącymi opakowania bezpośredniego i ewentualnie opakowania zewnętrznego oraz, w stosownych przypadkach, rodzaju zamknięcia, wraz z informacjami szczegółowymi dotyczącymi urządzenia, za którego pomocą 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.
- 3) Powszechna terminologia stosowana przy opisywaniu składników immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych, niezależnie od zastosowania innych przepisów art. 8, oznacza:
 - a) 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;
 - b) w odniesieniu do innych substancji międzynarodowa niezastrzeżona nazwa, zalecana przez WHO, której to nazwie 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;
 - c) w odniesieniu do substancji barwiących, oznaczenie za pomocą kodu „E” przypisanego im w dyrektywie 2009/35/WE.
- 4) W celu podania składu ilościowego substancji czynnych immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego niezbędne jest, w każdym przypadku, gdy jest to możliwe, podanie liczby organizmów, zawartości specyficznych białek, masy, liczby jednostek międzynarodowych (IU) lub liczby jednostek aktywności biologicznej na jednostkę dawki lub na jednostkę objętości każdej z nich, w odniesieniu do adiuwantu oraz do składników substancji pomocniczej, masy lub objętości każdej z nich, z odpowiednią tolerancją w stosunku do szczegółów podanych w części IIb.2B.
- 5) W przypadku, w którym określono jednostkę międzynarodową aktywności biologicznej, jest ona stosowana.
- 6) Jednostki aktywności biologicznej, dla których nie ma opublikowanych danych, są wyrażane w taki sposób, aby dostarczyć jednoznacznych informacji na temat aktywności składników np. poprzez określenie ilości ustalonej za pomocą miareczkowania lub badania siły działania produktu gotowego.
- 7) Skład podaje się w formie ilości minimalnych ze wskazaniem w stosownych przypadkach ilości maksymalnych.

IIIb.2A2. Opracowanie produktu

- 1) Podaje się wyjaśnienie dotyczące m.in.:
 - a) wyboru składu i wyboru składników, zwłaszcza w odniesieniu do zamierzonych funkcji i stężeń poszczególnych składników;
 - b) włączenia do składu konserwantu, co należy uzasadnić;

▼ **M1**

- c) opakowania bezpośredniego i odpowiedniego charakteru pojemnika i jego systemu zamknięcia stosowanego do przechowywania i używania produktu gotowego. W każdym przypadku, gdy istnieje ryzyko wystąpienia interakcji między produktem gotowym a opakowaniem podstawowym, przedkłada się badanie tej interakcji, zwłaszcza gdy dotyczy to preparatów do wstrzyknięć;
 - d) możliwego dalszego opakowania, opakowania zewnętrznego, w stosownych przypadkach;
 - e) proponowanych rozmiarów opakowań związanych z proponowaną drogą podania, dawkowaniem oraz gatunkami docelowymi;
 - f) wszelkich nadwyżek wsadu w postaci użytkowej mających na celu zapewnienie minimalnej siły działania/zawartości antygenu na koniec okresu trwałości wraz z uzasadnieniem;
 - g) wyboru procesu wytwarzania substancji czynnej i produktu gotowego;
 - h) różnic między procesami wytwarzania stosowanymi do wytwarzania serii używanych w badaniach klinicznych a procesem opisanym we wniosku o dopuszczenie do obrotu, które należy omówić;
 - i) jeżeli zaleca się stosowanie testu towarzyszącego wraz z produktem gotowym (np. testu diagnostycznego), należy przekazać istotne informacje na temat tego testu.
- 2) Wyjaśnienie to jest poparte danymi naukowymi dotyczącymi opracowania produktu.

IIIb.2B. Opis metody wytwarzania

- 1) Dołączony do wniosku o dopuszczenie do obrotu opis metody wytwarzania, o którym mowa w art. 8, sporządza się w taki sposób, aby odpowiednio opisać informacje na temat charakteru zastosowanych działań, w tym wskazanie kluczowych etapów procesu wytwarzania.
- 2) Szczegółowy opis procesu wytwarzania obejmuje co najmniej:
- a) poszczególne etapy wytwarzania (w tym produkcję antygenu i procedury oczyszczania), wraz ze schematem blokowym procesu, aby można było ocenić odtwarzalność procedury wytwarzania oraz ryzyko niepożądanego wpływu na produkty gotowe, takiego jak skażenie mikrobiologiczne;
 - b) w przypadku wytwarzania ciągłego – pełne szczegółowe informacje dotyczące środków ostrożności podjętych w celu zapewnienia homogeniczności i jednolitości każdej serii produktu gotowego. Podaje się informację dotyczącą sposobu określania serii oraz proponowaną wielkość/wielkości serii handlowych;
 - c) wykaz wszystkich substancji wraz z odpowiednimi etapami, na których są one stosowane, w tym tych substancji, które nie mogą zostać odzyskane w toku wytwarzania;
 - d) szczegółowe informacje o mieszaniu wraz z ilościowymi danymi szczegółowymi dotyczącymi wszystkich użytych substancji, w tym przykład reprezentatywnej serii produkcyjnej;

▼ **M1**

- e) wykaz kontroli wewnątrzprocesowych, w tym etap wytwarzania, na którym są przeprowadzane;
 - f) w odniesieniu do sterylnych produktów, gdy stosowane są niefarmakopealne warunki sterylizacji – szczegółowe informacje o procesie sterylizacji lub zastosowanych procedurach aseptycznych.
- 3) Walidację wszystkich metod kontroli zastosowanych w procesie wytwarzania należy opisać i udokumentować oraz przekazać jej wyniki, jeżeli nie uzasadniono inaczej. Przedstawia się walidację kluczowych etapów procesu produkcyjnego oraz walidację całości tego procesu poprzez przedstawienie wyników trzech kolejnych serii wytworzonych z zastosowaniem opisanej metody.

IIIb.2C. Wytwarzanie i kontrola materiałów wyjściowych

- 1) Do celów niniejszej części „materiały wyjściowe” oznaczają wszystkie składniki użyte przy wytwarzaniu immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego.
- 2) Dostępne na rynku gotowe systemy adiuwantów określone nazwą marki oraz pożywki stosowane w produkcji substancji czynnej składające się z kilku składników uważa się za jeden materiał wyjściowy. Przedstawia się jednak ich jakościowy i ilościowy skład, gdy i w zakresie w jakim organy uważają te informacje za istotne ze względu na jakość produktu gotowego i wszelkie możliwe zagrożenia.
- 3) Jeżeli do przygotowania tych pożywek lub systemów adiuwantów stosowane są materiały pochodzenia zwierzęcego, podaje się informacje o gatunku zwierzęcia i rodzaju użytej tkanki, i wykazuje się zgodność z odpowiednimi monografiemi, w tym monografiemi ogólnymi i rozdziałami ogólnymi Farmakopei Europejskiej.
- 4) Wnioskodawca przedstawia dokumentację wykazującą, że materiały wyjściowe, w tym materiały siewne, komórki siewne, serie surowicy i inne materiały pochodzące od gatunków zwierząt istotnych dla przenoszenia zakażenia TSE oraz wytwarzania weterynaryjnego produktu leczniczego są zgodne z wymogami zawartymi w Wytycznych 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 certyfikaty zgodności wydane przez Europejską Dyrekcję ds. Jakości Leków i Opieki Zdrowotnej z odniesieniem do odpowiedniej monografii Farmakopei Europejskiej.
- 5) Dokumentacja zawiera specyfikacje, informacje dotyczące badań, które mają zostać przeprowadzone w celu kontroli jakości wszystkich serii materiałów wyjściowych, oraz wyników badań serii wszystkich użytych składników; dokumentacja składana jest zgodnie z wymogami określonymi w niniejszej części.
- 6) Świadczenia analizy przedstawiane są dla materiałów wyjściowych w celu wykazania zgodności z określoną specyfikacją.
- 7) Substancje barwiące we wszystkich przypadkach spełniają wymagania dyrektywy 2009/35/WE.

▼ **M1**

- 8) Stosowanie antybiotyków w trakcie wytwarzania oraz włączenie konserwantów do składu produktu gotowego musi być uzasadnione i zgodne z Farmakopeą Europejską.
- 9) Dla nowych substancji pomocniczych, tj. użytych po raz pierwszy w Unii w weterynaryjnym produkcie leczniczym lub przez nową drogę podania, dostarcza się szczegółowe informacje dotyczące wytwarzania, charakterystyki i kontroli, wraz odniesieniami potwierdzającymi dane, zarówno kliniczne, jak i niekliniczne, dotyczące bezpieczeństwa. W przypadku substancji barwiących deklaracje zgodności wymienione w części II.2C2 pkt 3 i 4 uznaje się za wystarczające.

IIIb.2C1. Materiały wyjściowe wymienione w farmakopeach

- 1) Monografie Farmakopei Europejskiej mają zastosowanie do wszystkich materiałów wyjściowych w niej występujących, chyba że przedstawiono odpowiednie uzasadnienie.
- 2) W odniesieniu do innych substancji każde państwo członkowskie może wymagać przestrzegania jego własnej farmakopei krajowej w stosunku do produktów wytwarzanych na jego terytorium.
- 3) Opis metod analitycznych może być zastąpiony szczegółowym odniesieniem do danej farmakopei.
- 4) Rutynowe badania przeprowadzane na każdej serii materiałów wyjściowych muszą być zgodne z podanymi we wniosku o dopuszczenie do obrotu. Jeżeli zastosowano badania inne niż wspomniane w farmakopei, należy przedstawić dowód na to, że materiały wyjściowe spełniają wymogi jakości danej farmakopei.
- 5) 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 wnioskodawcy ubiegającego się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Domniemana niewystarczalność zgłaszana jest władzom odpowiedzialnym za daną farmakopeę.

IIIb.2C2. Materiały wyjściowe niewymienione w farmakopei**IIIb.2C2.1. Materiały wyjściowe pochodzenia biologicznego**

- 1) Opis podawany jest w postaci monografii.
- 2) Produkcja szczepionek opiera się na systemie partii materiału siewnego oraz na ustalonych komórkach siewnych, ilekroć jest to możliwe. Do wytwarzania immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych składających się z surowicy wskazuje się pochodzenie, ogólny stan zdrowia i stan immunologiczny zwierząt produkcyjnych oraz stosuje się określone zbiorniki materiałów źródłowych.
- 3) Pochodzenie, w tym region geograficzny i historia materiałów wyjściowych, są opisane i udokumentowane.
- 4) W odniesieniu do materiałów wyjściowych modyfikowanych genetycznie informacje te zawierają szczegółowy, takie jak: opis wyjściowych komórek lub szczepów, budowa wektora ekspresyjny (nazwa, pochodzenie, funkcja replikonu, wzmacniacz promotora oraz inne elementy regulacyjne), kontrola ostatecznie wstawionych sekwencji DNA lub RNA, sekwencje oligonukleotydowe wektora plazmidowego w komórkach, plazmid zastosowany do kotransfekcji, dodane lub usunięte geny, właściwości biologiczne końcowego konstruktu i wyrażone geny, liczba kopii oraz stabilność genetyczna.

▼ M1

- 5) W przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających organizmy zmodyfikowane genetycznie lub z nich złożonych (GMO), do części jakościowej wniosku należy załączyć dokumenty wymagane na podstawie dyrektywy 2001/18/WE.
- 6) Materiały siewne, w tym komórki siewne oraz surowa surowica do wytwarzania antyserum, jest badany na identyczność, a nieobecność czynników obcych wykazuje się zgodnie z Farmakopeą Europejską.
- 7) Podaje się informacje dotyczące wszystkich substancji pochodzenia biologicznego zastosowanych na którymkolwiek etapie procedury wytwarzania. Informacje te obejmują:
 - a) szczegółowe informacje dotyczące źródła materiałów,
 - b) szczegółowe informacje dotyczące zastosowanego przetwarzania, oczyszczania i inaktywacji wraz z danymi dotyczącymi walidacji tych procesów oraz kontroli podczas produkcji;
 - c) szczegółowe informacje dotyczące wszystkich badań pod kątem skażenia, przeprowadzonych na każdej serii substancji.
- 8) W przypadku wykrycia lub podejrzenia obecności czynników obcych odpowiedni materiał zostaje usunięty lub przetworzony przy użyciu zatwierdzonej metody, aby zmniejszyć ryzyko ich obecności. Jeżeli po zastosowaniu tej metody wykrywa się lub podejrzewa obecność czynników obcych, odpowiedni materiał zostaje użyty tylko wtedy, gdy dalsze przetwarzanie produktu zapewni wyeliminowanie lub inaktywację tych czynników; wyeliminowanie lub inaktywacja tych czynników obcych są wykazywane.
- 9) W przypadku korzystania z komórek siewnych wykazuje się, że charakterystyki komórek nie uległy zmianie aż do najwyższego poziomu pasażowania zastosowanego w produkcji.
- 10) Dla żywych szczepionek atenuowanych należy przedstawić potwierdzenie stabilności charakterystyki atenuacji materiału siewnego. Jeżeli z atenuacją nie jest związana cecha szczególna (np. marker genetyczny, stabilność termiczna) uzyskuje się ją zazwyczaj poprzez brak powrotu do zjadliwości u docelowych gatunków zwierząt.
- 11) Gdy jest to wymagane, przedstawia się próbki biologicznego materiału wyjściowego lub odczynników stosowanych w procedurach badawczych w celu umożliwienia właściwym organom przeprowadzenia badań kontrolnych.

IIIb.2C2.2. Materiały wyjściowe pochodzenia niebiologicznego

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

- a) nazwa materiału wyjściowego spełniająca wymagania części IIIb.2A1 pkt 3 jest uzupełniona wszystkimi nazwami handlowymi lub synonimami naukowymi;
- b) opis materiału wyjściowego podany w formie podobnej do tej stosowanej w części opisowej Farmakopei Europejskiej;

▼ **M1**

- c) funkcja materiału wyjściowego;
- d) metody identyfikacji;
- e) przedstawia się wszelkie specjalne środki ostrożności, jakie mogą być niezbędne podczas przechowywania materiału wyjściowego oraz, gdy jest to konieczne, długość okresu przechowywania.

IIIb.2D. Badania kontrolne w trakcie procesu wytwarzania

- 1) Dokumentacja obejmuje dane szczegółowe dotyczące badań kontrolnych przeprowadzanych na etapach pośrednich wytwarzania w celu sprawdzenia spójności procesu wytwarzania i produktu końcowego. Określa się specyfikacje dla każdego z badań kontrolnych i opisuje się metody analityczne. Należy dostarczyć walidację badań kontrolnych w odniesieniu do parametrów uznanych za krytyczne w procesie wytwarzania, jeżeli nie uzasadniono inaczej.
- 2) W odniesieniu do inaktywowanych lub pozbawionych toksyczności szczepionek, inaktywacja lub pozbawienie toksyczności badane są podczas każdego ciągu wytwórczego możliwie jak najszybciej po zakończeniu procesu inaktywacji lub pozbawienia toksyczności, jeżeli proces ten występuje, ale przed następnym etapem produkcji.
- 3) Zgodnie z przepisami dyrektywy 2010/63/UE oraz z Europejską konwencją o ochronie zwierząt kręgowych używanych do celów doświadczalnych oraz do innych celów naukowych badania przeprowadza się w taki sposób, aby wykorzystywać jak najmniejszą liczbę zwierząt i powodować jak najmniej bólu, cierpienia, dystresu lub trwałego uszkodzenia. Stosuje się alternatywne badanie *in vitro*, o ile jest dostępne, jeżeli prowadzi to do zastąpienia lub ograniczenia wykorzystania zwierząt lub zmniejszenia ich cierpienia.

IIIb.2E. Badania kontrolne produktu gotowego

- 1) W odniesieniu do wszystkich badań podaje się wystarczająco szczegółowy opis technik analitycznych dla produktu gotowego, aby umożliwić ocenę jakości.
- 2) W przypadku, w którym istnieją odpowiednie monografie, jeżeli stosuje się procedury badań i granice inne niż podane w monografiach Farmakopei Europejskiej lub, jeżeli tam nie występują, w krajowej farmakopei jednego z państw członkowskich, dostarcza się dowodu na to, że w przypadku przeprowadzenia badań zgodnie z tymi monografiami produkt gotowy spełniłby wymogi w zakresie jakości określone w tej farmakopei dla danej postaci farmaceutycznej. Wniosek o dopuszczenie do obrotu wyszczególnia te badania, które są przeprowadzane na reprezentatywnych próbkach z każdej serii produktu gotowego. W stosownych przypadkach podaje się częstotliwość badań przeprowadzanych na szczepionce gotowej luzem zamiast na serii lub seriach z niej przygotowanych. Wskazuje się limity zwolnienia. Dostarcza się walidację badań kontrolnych przeprowadzonych na produkcie gotowym.
- 3) Podaje się informacje dotyczące ustanowienia i zastąpienia materiału porównawczego. Jeżeli wykorzystano więcej niż jeden wzorzec porównawczy, podaje się historię kwalifikacji opisującą sposób utrzymywania powiązania między poszczególnymi wzorcami.
- 4) Jeśli jest to możliwe, stosuje się chemiczny i biologiczny materiał porównawczy z Farmakopei Europejskiej. Jeżeli stosowane są inne preparaty odniesienia i wzorce, są one określone i szczegółowo opisywane.

▼ **M1**

- 5) Zgodnie z przepisami dyrektywy 2010/63/UE oraz z Europejską konwencją o ochronie zwierząt kręgowych używanych do celów doświadczalnych oraz do innych celów naukowych badania przeprowadza się w taki sposób, aby wykorzystywać jak najmniejszą liczbę zwierząt i powodować jak najmniej bólu, cierpienia, dystresu lub trwałego uszkodzenia. Stosuje się alternatywne badanie *in vitro*, o ile jest dostępne, jeżeli prowadzi to do zastąpienia lub ograniczenia wykorzystania zwierząt lub zmniejszenia ich cierpienia.
- 6) Ogólna charakterystyka produktu gotowego

Badania ogólnych charakterystyk odnoszą się, w stosownych przypadkach, do wyglądu oraz do badań fizycznych lub chemicznych obejmujących m.in. konduktywność, pH, lepkość itp. W każdym konkretnym przypadku wnioskodawca ustala dla każdej z tych charakterystyk specyfikacje z odpowiednimi granicami akceptacji.
- 7) Identyfikacja substancji czynnych

W razie potrzeby wykonuje się szczegółowe badanie identyfikacyjne. W stosownych przypadkach badanie identyfikacyjne może być połączone z oznaczaniem miana lub z badaniem siły działania serii.
- 8) Miano lub siła działania serii.

Oznaczanie ilościowe substancji czynnej wykonuje się w odniesieniu do każdej serii, aby wykazać, że mają one odpowiednią siłę działania lub odpowiednio miano do zapewnienia bezpieczeństwa i skuteczności produktu.
- 9) Identyfikacja i oznaczenie adiuwantów

Sprawdza się ilość i rodzaj adiuwantów oraz ich składników w produkcie gotowym, jeżeli nie uzasadniono inaczej.
- 10) Identyfikacja i oznaczenie 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.
- 11) Badanie sterylności i czystości

W przypadku produktów podawanych pozajelitowo wykazuje się wolność od czynników obcych (bakterii, mykoplazm, grzybów i, w stosownych przypadkach, endotoksyn bakteryjnych) zgodnie z Farmakopeą Europejską. W przypadku produktów niepiłnych, nie podawanych pozajelitowo, jeżeli jest to adekwatnie uzasadnione, zamiast badania sterylności akceptowalne może być przestrzeganie maksymalnej granicy obciążenia biologicznego.

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. W celu wykazania braku występowania czynników obcych stosuje się podejście oparte na analizie ryzyka, zgodnie z opisem w Farmakopei Europejskiej.

▼ M1

12) Wilgotność resztkowa

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

13) Objętość napełniania

Przeprowadza się odpowiednie badania w celu wykazania prawidłowej objętości napełniania.

IIIb.2F. **Jednorodność między kolejnymi seriami**

W celu zapewnienia zgodności jakości między poszczególnymi seriami oraz wykazania zgodności ze specyfikacjami przedstawia się pełny protokół dotyczący trzech kolejnych serii odpowiadających rutynowej produkcji i podający wyniki wszystkich badań przeprowadzonych podczas produkcji i na produkcie gotowym. Dane dotyczące zgodności uzyskane z badania produktów skojarzonych można wykorzystać dla produktów pochodnych zawierających jeden lub więcej tych samych składników.

IIIb.2G. **Badania stabilności**

1) Badania stabilności obejmują stabilność substancji czynnej i produktu gotowego, w tym rozpuszczalnika, w stosownych przypadkach.

2) Podaje się opis podjętych badań, na których podstawie ustalono długość okresu trwałości, zalecane warunki przechowywania oraz proponowane specyfikacje przy końcu okresu trwałości substancji czynnej i produktu gotowego. Badania te są zawsze badaniami w czasie rzeczywistym.

Jeżeli produkty pośrednie uzyskiwane na różnych etapach procesu wytwarzania są przechowywane, przewidziane warunki i długość przechowywania są adekwatnie uzasadniane na podstawie dostępnych danych dotyczących stabilności.

3) Badania stabilności produktu gotowego przeprowadza się na co najmniej trzech reprezentatywnych seriach wyprodukowanych zgodnie z opisanym procesem wytwarzania oraz na produktach przechowywanych w końcowych pojemnikach; badania te obejmują przeprowadzane w regularnych odstępach czasu badania stabilności biologicznej i fizykochemicznej produktu gotowego do czasu upływu trzech miesięcy od końca deklarowanego okresu trwałości.

4) Wnioski zawierają wyniki analiz uzasadniające proponowaną długość okresu trwałości w proponowanych warunkach przechowywania. Wyniki uzyskane w badaniach stabilności uwzględnia się przy określaniu odpowiedniej postaci użytkowej oraz specyfikacji zwalniania, aby zapewnić zgodność produktu z deklarowanym okresem trwałości.

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

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

▼ **M1**

- 7) Dane dotyczące stabilności uzyskane z badania produktów skojarzonych można wykorzystać, gdy jest to należycie uzasadnione, dla produktów pochodnych zawierających jeden lub więcej tych samych składników.
- 8) W przypadku pojemników wielodawkowych, podaje się dane dotyczące stabilności w celu uzasadnienia okresu trwałości po pierwszym napoczęciu lub otwarciu opakowania oraz określa się specyfikację okresu trwałości w trakcie stosowania.
- 9) Wykazuje się skuteczność każdego systemu konserwującego.
- 10) Informacje o skuteczności konserwantów w innych podobnych immunologicznych weterynaryjnych produktach leczniczych tego samego producenta można uznać za wystarczające.
- 11) Jeżeli substancje czynne są przechowywane, przewidziane warunki i długość przechowywania określa się na podstawie danych dotyczących stabilności. Dane te można uzyskać albo badając same substancje czynne, albo przeprowadzając odpowiednie badania produktu gotowego.

IIIb.2H. **Inne informacje**

Informacje dotyczące jakości immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego nieujęte w niniejszej sekcji można zawrzeć w dokumentacji.

IIIb.3. **Część 3: Dokumentacja dotycząca bezpieczeństwa (badania bezpieczeństwa i pozostałości)**IIIb.3A. **Wymogi ogólne**

- 1) Dokumentacja dotycząca bezpieczeństwa musi być adekwatna na potrzeby oceny:
 - a) bezpieczeństwa immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego przy podawaniu gatunkom docelowym oraz wszelkich działań niepożądanych, które mogą wystąpić w przypadku stosowania w proponowanych warunkach; działania niepożądane są oceniane w odniesieniu do potencjalnych korzyści produktu;
 - b) potencjalnie szkodliwych skutków wywołanych u ludzi przez pozostałości weterynaryjnych produktów leczniczych lub substancji w środkach spożywczych pozyskiwanych od leczonych zwierząt;
 - c) potencjalnych zagrożeń, które mogą być spowodowane narażeniem ludzi na działanie weterynaryjnego produktu leczniczego, na przykład podczas podawania go zwierzęciu;
 - d) potencjalnych zagrożeń dla środowiska naturalnego wynikających ze stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego.

▼ **M2**

- 2) Przedkliniczne badania bezpieczeństwa przeprowadza się zgodnie z wymogami dobrej praktyki laboratoryjnej (GLP).

Badania niespełniające wymagań dobrej praktyki laboratoryjnej mogą być akceptowane w przypadku badań na gatunkach niedocelowych, a także w przypadku badań oceniających immunologiczne, biologiczne lub genetyczne właściwości szczepów szczepionkowych w odpowiednio kontrolowanych warunkach. Inne odchylenia należy uzasadnić.

▼ **M1**

- 3) Wszystkie badania bezpieczeństwa przeprowadza się zgodnie ze szczegółowym protokołem badań, który jest zarejestrowany na piśmie przed ich rozpoczęciem. Dobrostan zwierząt użytych do badań podlega nadzorowi weterynaryjnemu i jest brany pod uwagę podczas opracowywania każdego protokołu badań i podczas całego okresu prowadzenia badań.

▼ **M1**

- 4) Wymagane są ustanowione wcześniej, pisemne, systematyczne procedury dotyczące organizacji, przeprowadzania i weryfikacji badań bezpieczeństwa oraz dotyczące zbierania danych i dokumentacji w odniesieniu do takich badań.
- 5) Badania kliniczne (badania terenowe) przeprowadza się zgodnie z ustalonymi zasadami dobrej praktyki klinicznej (DPK). Odchylenia należy uzasadnić.
- 6) Badania bezpieczeństwa są zgodne z odpowiednimi wymogami Farmakopei Europejskiej. Odchylenia należy uzasadnić.
- 7) Badania bezpieczeństwa przeprowadza się na gatunkach docelowych. Stosowaną dawką jest ilość produktu zalecana do stosowania, a seria użyta w badaniach bezpieczeństwa pochodzi z serii wyprodukowanych zgodnie z procesem wytwarzania opisanym w części 2 wniosku.
- 8) W przypadku badań laboratoryjnych opisanych w sekcjach B.1, B.2 i B.3 dawka weterynaryjnego produktu leczniczego posiada maksymalne miano, zawartość antygenu lub siłę działania. W razie konieczności stężenie antygenu można dostosować w celu osiągnięcia wymaganej dawki.
- 9) Bezpieczeństwo immunologiczne weterynaryjnego produktu leczniczego jest przedstawiane w odniesieniu do każdej kategorii docelowych gatunków zwierząt, dla której zaleca się jego stosowanie, każdą zalecaną drogą i metodą podania oraz stosując proponowany schemat podawania. O ile jest to naukowo uzasadnione, można stosować scenariusz najgorszego przypadku w zakresie drogi i metody podania.
- 10) W przypadku immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych składających się z żywych organizmów specjalne wymogi zawarte są w części B.6.
- 11) Dane szczegółowe i dokumenty towarzyszące wnioskowi o dopuszczenie do obrotu składane są zgodnie z wymogami dotyczącymi badań przedklinicznych i badań klinicznych opisanymi w części IIIb.4B pkt 4 i IIIb.4C pkt 3..

IIIb.3B. Badania przedkliniczne

- 1) Bezpieczeństwo podania jednej dawki

Immunologiczny weterynaryjny produkt leczniczy jest podawany w zalecanej dawce i każdą zalecaną drogą i metodą podawania zwierzętom, dla których jest przeznaczony, z każdego gatunku i każdej istotnej kategorii (np. minimalny wiek, osobniki ciężarne).

Zwierzęta obserwuje się i bada codziennie pod kątem oznak reakcji ogólnoustrojowych i miejscowych do czasu, gdy wystąpienie reakcji nie jest już spodziewane, ale we wszystkich przypadkach przez co najmniej 14 dni po podaniu. W stosownych przypadkach badania te obejmują szczegółowe, pośmiertne makroskopowe i mikroskopowe badania miejsca wstrzyknięcia. Zapisuje się inne obiektywne kryteria, takie jak temperaturę w odbycie oraz pomiary wydajności produkcyjnej.

Badania te mogą stanowić część badań nad powtórными dawkami wymaganych w pkt 3 lub mogą zostać pominięte, jeśli wyniki badań nad nadmiernymi dawkami wymaganych w pkt 2 nie wykazały żadnych poważnych objawów reakcji ogólnoustrojowych lub miejscowych. W przypadku pominięcia reakcje ogólnoustrojowe lub miejscowe zaobserwowane w badaniu nad nadmiernymi dawkami przyjmuje się za podstawę do opisanie bezpieczeństwa produktu w charakterystyce produktu leczniczego.

▼ **M1**

2) Bezpieczeństwo jednorazowego podania nadmiernej dawki

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

Nadmierną dawkę immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego, obejmującą zazwyczaj dziesięć dawek, podaje się każdą drogą i metodą 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 oraz metody podawania uwzględnia maksymalną objętość, jaką można podać w dowolnym pojedynczym miejscu wstrzyknięcia.

Zwierzęta są obserwowane i codziennie 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 podstawowego planu podawania, wymagane są badania nad powtórnym podaniem jednej dawki w celu wykrycia wszelkich niepożądanych działań wywołanych takim podaniem.

Badanie to przeprowadza się na najwrażliwszych kategoriach z gatunków docelowych (pod względem np. szczególnych ras lub grup wiekowych), stosując każdą zalecaną drogę i metodę podawania.

Liczba podań nie może być mniejsza niż maksymalna zalecana liczba; w przypadku szczepionek uwzględnia się liczbę podań szczepienia pierwotnego i pierwsze ponowne szczepienie.

Odstęp pomiędzy kolejnymi podaniami może być krótszy niż podany w charakterystyce produktu leczniczego. Wybrany odstępn należy uzasadnić w odniesieniu do proponowanych warunków stosowania.

Zwierzęta są obserwowane i codziennie badane pod względem objawów reakcji ogólnoustrojowych oraz miejscowych przez co najmniej 14 dni od ostatniego podania. Zapisuje się 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, gdy immunologiczny produkt weterynaryjny jest przeznaczony do stosowania lub może być stosowany u zwierząt ciężarnych lub ptaków nieśnych oraz gdy dane sugerują, że materiał wyjściowy, od którego pochodzi produkt, może być potencjalnym czynnikiem ryzyka.

Wydajność reprodukcyjna osobników męskich oraz nieciężarnych i ciężarnych osobników żeńskich jest badana za pomocą zalecanej dawki i najwrażliwszej drogi oraz metody podawania.

▼ **M1**

W przypadku immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych zalecanych do stosowania u zwierząt ciężarnych, badanie wydajności reprodukcyjnej dotyczy bezpieczeństwa podawania podczas całego okresu ciąży lub podczas określonego okresu ciąży uwzględniającego planowane wykorzystanie produktu.

Okres obserwacji zostaje przedłużony do porodu w celu zbadania możliwego szkodliwego wpływu na potomstwo, jak również działania teratogenicznego i poronnego.

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

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 immunologicznej.

6) Specjalne wymagania w stosunku do żywych szczepionek

1) Rozprzestrzenianie się szczepu szczepionki

Przenoszenie szczepu szczepionki od zwierzęcia zaszczepionego na nieszczepione zwierzęta docelowe bada się, stosując zalecane drogi podania, które mogą spowodować przenoszenie. Ponadto niezbędne może być zbadanie przenoszenia na gatunki niebędące gatunkami docelowymi, a mogące być bardzo podatne na żywy szczep szczepionkowy. Należy przedstawić ocenę liczby przejść między zwierzętami, do których może dojść w normalnych warunkach stosowania, oraz potencjalnych skutków.

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, które mają być stosowane u zwierząt, od których lub z których pozyskuje się żywność, badania te powinny szczególnie uwzględniać przetrwanie organizmu w miejscu wstrzyknięcia.

3) Wzrost zjadliwości

Wzrost lub odwrócenie zjadliwości bada się 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 i metodą podawania, które mogą najprawdopodobniej prowadzić do wzrostu zjadliwości wskazującego na odwrócenie zjadliwości. W odniesieniu do zwierząt docelowych wykonuje się seryjne pasażowanie przez pięć grup zwierząt, chyba że uzasadnione jest wykonanie większej liczby pasażów lub organizm wcześniej znika ze zwierząt docelowych. W przypadku, w którym organizm nie replikuje się odpowiednio, na gatunkach docelowych wykonuje się możliwe jak najwięcej pasażów.

▼ **M1**

- 4) Właściwości biologiczne szczepu szczepionki
- W celu jak najdokładniejszego ustalenia wewnętrznych właściwości biologicznych szczepu szczepionki (np. neurotropizmu) konieczne mogą być inne badania.
- W przypadku szczepionek zawierających żywe organizmy zmodyfikowane genetycznie, jeżeli produkt obcego genu włączono do szczepu jako białko strukturalne, uwzględnia się ryzyko zmiany tropizmu lub zjadliwości szczepu oraz, w stosownych przypadkach, przeprowadza się specjalne badania.
- 5) Rekombinacja lub genomyczny reasortyment szczepów
- Ocenia się prawdopodobieństwo rekombinacji lub genomicznego reasortymentu szczepów terenowych lub innych oraz omawia skutki takich zdarzeń.
- 7) Bezpieczeństwo użytkownika
- Sekcja ta zawiera omówienie skutków opisanych w częściach IIIb.3 A–IIIb.3B, w którym powiązano 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.
- Bezpieczeństwo użytkownika należy zapewnić zgodnie z odpowiednimi wytycznymi publikowanymi przez Agencję.
- 8) Interakcje
- Jeżeli w charakterystyce produktu znajduje się oświadczenie dotyczące kompatybilności z innymi weterynaryjnymi produktami leczniczymi, badane jest bezpieczeństwo połączenia. Wszelkie znane interakcje z weterynaryjnymi produktami leczniczymi są opisywane.

IIIb.3C. Badania kliniczne

Wyniki badań przedklinicznych uzupełnia się danymi z badań klinicznych, wykorzystując serie reprezentatywne dla procesu wytwarzania opisanego we wniosku o dopuszczenie do obrotu, chyba że uzasadnione jest inne postępowanie. W tych samych badaniach klinicznych można badać zarówno bezpieczeństwo, jak i skuteczność.

IIIb.3D. Ocena ryzyka dla środowiska naturalnego

- 1) 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. W ocenie określa się również wszelkie środki ostrożności, które mogą być konieczne do ograniczenia takiego ryzyka.
- 2) Ocena obejmuje dwie fazy. Pierwsza faza oceny jest przeprowadzana zawsze. Szczegółowe informacje o ocenie podawane są zgodnie z wytycznymi publikowanymi przez Agencję. Ocena wykazuje potencjalne narażenie środowiska naturalnego na produkt oraz poziom ryzyka związany z wszelkiego rodzaju narażeniem, biorąc pod uwagę w szczególności:
- a) docelowe gatunki zwierząt oraz proponowany wzór stosowania;
 - b) drogę i metodę podawania, w szczególności prawdopodobny zakres, w którym produkt wejdzie bezpośrednio do systemu środowiskowego;

▼ **M1**

- c) możliwe wydalanie lub wydzielanie produktu i jego substancji czynnych do środowiska przez leczone zwierzęta; jego trwałość w tych wydalinach lub wydzielinach;
 - d) usuwanie niewykorzystanego produktu lub jego odpadów.
- 3) W przypadku żywych szczepów szczepionkowych, które mogą wywoływać choroby odzwierzęce, ocenia się ryzyko dla ludzi.
- 4) Jeżeli wnioski z pierwszej fazy wskazują na istotną możliwość wystąpienia ryzyka związanego z produktem dla środowiska, wnioskodawca przechodzi do drugiej fazy i ocenia potencjalne ryzyko, 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).
- 5) W przypadku szczepionek DNA szczególną obawę w kwestii bezpieczeństwa budzi potencjalne ryzyko migracji DNA do tkanek gonad oraz potencjalnego przeniesienia DNA do komórek linii zarodkowej zaszczipionych samców i samic, a tym samym potencjalnego przeniesienia na potomstwo. Wnioskodawca ocenia i omawia potencjalne zagrożenie (zagrożenia), jakie mogą stwarzać takie immunologiczne weterynaryjne produkty lecznicze dla zdrowia ludzkiego i środowiska (w tym roślin i zwierząt). Jeżeli zidentyfikowano potencjalne zagrożenia, przeprowadza się badania wpływu szczepionki w zależności od jej zastosowania u zwierząt domowych lub u zwierząt, od których lub z których pozyskuje się żywność w celu udzielenia informacji na ten temat.

IIIb.3E. Ocena wymagana w przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających organizmy zmodyfikowane genetycznie lub z nich złożonych

- 1) W przypadku weterynaryjnego produktu leczniczego zawierającego organizmy zmodyfikowane genetycznie (GMO) lub z nich złożonego do wniosku należy załączyć dokumenty wymagane na podstawie art. 2 i części C dyrektywy 2001/18/WE oraz szczegółowe wytyczne dotyczące GMO.
- 2) W poszczególnych przypadkach dokładnie ocenia się potencjalne działania niepożądane dla zdrowia ludzkiego i środowiska, które mogą wystąpić w wyniku przeniesienia genów z GMO do innych organizmów lub powstać w wyniku modyfikacji genetycznych. Celem takiej oceny ryzyka dla środowiska naturalnego jest identyfikacja i ocena potencjalnych bezpośrednich i pośrednich, natychmiastowych lub opóźnionych działań niepożądanych GMO dla zdrowia ludzkiego i środowiska (w tym roślin i zwierząt) i przeprowadza się ją zgodnie z zasadami z załącznika II do dyrektywy 2001/18/WE.

IIIb.3F. Badania pozostałości, które należy włączyć do badań przedklinicznych

- 1) W odniesieniu do immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych nie istnieje zazwyczaj konieczność przeprowadzania badań pozostałości.
- 2) W przypadku gdy przy wytwarzaniu immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych dla zwierząt, od których lub z których pozyskuje się żywność stosuje się antybiotyki, adiuwanty, konserwanty lub jakiegokolwiek inne substancje pomocnicze, lub wchodzi one w skład końcowej postaci użytkowej, należy zwrócić uwagę na możliwość narażenia konsumenta na pozostałości w środkach spożywczych pochodzących od leczonych zwierząt oraz na zgodność z prawodawstwem dotyczącym dopuszczalnych limitów pozostałości. Uwzględnia się wpływ na bezpieczeństwo konsumenta wynikający z ich potencjalnej obecności w produkcie gotowym.

▼ **M1**

- 3) W przypadku żywych szczepionek przeciwko ugruntowanym chorobom odzwierzęcym, oprócz badań nad rozsiewaniem może być wymagane określenie pozostałości organizmów szczepionkowych w miejscu wstrzyknięcia. Gdy jest to niezbędne, bada się działanie takich pozostałości.
- 4) Proponuje się okres karencji i omawia jego stosowność w odniesieniu do wszystkich przeprowadzonych badań nad pozostałościami.

IIIb.4. ***Część 4: Dokumentacja dotycząca skuteczności (badania przedkliniczne i badania kliniczne)***

IIIb.4A. **Wymogi ogólne**

- 1) Należy przestrzegać następujących wymogów ogólnych:
 - a) badania skuteczności są zgodne z ogólnymi wymogami Farmakopei Europejskiej. Odchylenia należy uzasadnić.
 - b) podstawowy parametr, na którym opiera się określenie skuteczności, musi określić prowadzący badania podczas projektowania badania i nie można zmienić go po zakończeniu badania;
 - c) planowaną analizę statystyczną szczegółowo opisano w protokołach badań;
 - d) wybór szczepów antygenów lub szczepionki uzasadnia się na podstawie danych epizootycznych;
 - e) 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.
- 2) Badania przedkliniczne są z zasady poparte próbami przeprowadzonymi w warunkach terenowych.

Jeżeli badania przedkliniczne w pełni potwierdzają twierdzenia zawarte w charakterystyce produktu leczniczego, nie są wymagane próby przeprowadzane w warunkach terenowych.

Wyniki badań przedklinicznych uzupełnia się danymi z badań klinicznych, wykorzystując serie reprezentatywne dla procesu wytwarzania opisanego we wniosku o dopuszczenie do obrotu, chyba że uzasadnione jest inne postępowanie. W tych samych badaniach klinicznych można badać zarówno bezpieczeństwo, jak i skuteczność.
- 3) Wszystkie próby należy opisać wystarczająco szczegółowo, aby zapewnić właściwemu organowi możliwość przeprowadzenia odpowiedniej oceny. Należy wykazać ważność wszystkich technik stosowanych w próbie.
- 4) Zgłasza się wszystkie wyniki bez względu na to, czy są korzystne, czy niekorzystne:
 - a) Skuteczność immunologicznego weterynaryjnego produktu leczniczego jest przedstawiana w odniesieniu do każdej kategorii docelowego gatunku zwierząt, dla której zaleca się jego stosowanie, każdą zalecaną drogą i metodą podania oraz stosując proponowany schemat podawania. Rozpoczęcie i okres trwania ochrony jest ustalany na podstawie danych z prób i nimi poparty, chyba że uzasadnione jest inne postępowanie.

▼ **M1**

- b) W stosownych przypadkach należy właściwie ocenić wpływ przeciwciał nabytych na drodze pasywnej lub pochodzących od matki na skuteczność szczepionek podawanych zwierzętom w wieku, w którym nadal występuje odporność nabyta od matki.
- c) 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, należy wykazać skuteczność połączenia za pomocą odpowiednich badań. Wszelkie znane interakcje z innymi weterynaryjnymi produktami leczniczymi są opisywane.
- d) 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.
- e) Stosowaną dawką jest ilość produktu zalecana do stosowania, a seria użyta w badaniach skuteczności pochodzi z serii wyprodukowanych zgodnie z procesem wytwarzania opisanym w części 2 wniosku.
- f) W odniesieniu do diagnostycznych immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych podawanych zwierzętom wnioskodawca wskazuje, w jaki sposób należy interpretować reakcje na ten produkt.
- g) W przypadku szczepionek mających na celu umożliwienie rozróżnienia między zwierzętami zaszczepionymi a zakażonymi (szczepionki markerowe), jeżeli deklarowana skuteczność zależy jest od badań diagnostycznych *in vitro*, przedstawia się wystarczające dane dotyczące badań diagnostycznych, aby umożliwić właściwą ocenę deklaracji dotyczących właściwości markera.

IIIb.4B. Badania przedkliniczne

- 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 odzwierciedlają naturalne warunki infekcji. Przedstawia się szczegółowe informacje na temat szczepu zastosowanego w prowokacji i jego znaczenia.
- 2) W przypadku żywych szczepionek produkt wykorzystywany do badań skuteczności pozyskuje się z serii o minimalnym mianie lub siły działania. W przypadku pozostałych produktów wykorzystuje się produkty z serii o minimalnej zawartości czynnej lub sile działania oczekiwanej na koniec okresu ważności, chyba że uzasadnione jest inne postępowanie.
- 3) 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 podania.
- 4) W stosunku do wszystkich badań przedklinicznych przedstawia się:
 - a) streszczenie;

▼ **M2**

▼ **M1**

- c) nazwę podmiotu przeprowadzającego badania;
- d) 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;
- e) w przypadku zwierząt kontrolnych – czy otrzymywały placebo, czy nie otrzymywały leczenia;
- f) w przypadku leczonych zwierząt oraz w innych stosownych przypadkach – czy otrzymywały badany produkt, czy inny produkt dopuszczony do obrotu w Unii;
- g) 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 dotyczące poszczególnych przypadków są przedstawiane w formie tabelarycznej. W celu wyjaśnienia i zilustrowania wyniki mogą być uzupełnione kopiami nagrań, fotomikrografami itd.;
- h) rodzaj, częstotliwość oraz czas trwania zaobserwowanych działań niepożądanych;
- i) liczbę zwierząt wycofanych z badań przed czasem i powody tego wycofania;
- j) w przypadku, w którym wymaga tego program badawczy – statystyczną analizę wyników oraz odchylenie danych;
- k) wystąpienie oraz przebieg każdej współistniejącej choroby;
- l) wszystkie szczegółowe informacje dotyczące weterynaryjnych produktów leczniczych (poza tymi, których badanie dotyczy), których podanie było niezbędne podczas przeprowadzania badania;
- m) wszelkie inne obserwacje i odchylenia od protokołu oraz ich możliwy wpływ na wyniki;
- n) obiektywne omówienie uzyskanych wyników prowadzące do wysunięcia wniosków dotyczących bezpieczeństwa oraz skuteczności produktu.

IIIb.4C. Badania kliniczne

- 1) Wyniki badań przedklinicznych uzupełnia się danymi z badań terenowych, wykorzystując serie reprezentatywne dla procesu wytwarzania opisanego we wniosku o dopuszczenie do obrotu, chyba że uzasadnione jest inne postępowanie. W tych samych badaniach terenowych można badać zarówno bezpieczeństwo, jak i skuteczność.
- 2) W przypadku, w którym badania przedkliniczne nie uzasadniają skuteczności, można zaakceptować tylko rezultaty badań terenowych.

▼ **M1**

- 3) Dane szczegółowe dotyczące badań terenowych muszą być wystarczająco precyzyjne, aby pozwolić na obiektywną ocenę. Zawierają one:
- a) streszczenie;
 - b) poświadczenie zgodności z dobrą praktyką kliniczną;
 - c) nazwę, adres, funkcję i kwalifikacje prowadzącego badania;
 - d) miejsce i datę podania oraz kod identyfikacyjny, który można powiązać z nazwiskiem i adresem właściciela zwierzęcia (zwierząt);
 - e) szczegółowe informacje z protokołu z prób, podające opis zastosowanych metod, aparatury i materiałów, dane takie jak: drogę i metodę podawania, schemat podawania, dawkę, kategorie zwierząt, czas trwania obserwacji, odczyn serologiczny i inne badania przeprowadzone na zwierzętach po podaniu;
 - f) w przypadku zwierząt kontrolnych – czy otrzymywały placebo, produkt konkurencyjny, czy nie otrzymywały leczenia;
 - g) identyfikację zwierząt leczonych i kontrolnych (w odpowiednich przypadkach zbiorczą lub indywidualną), taką jak: gatunek, rasa lub odmiana, wiek, waga, płeć, stan fizjologiczny;
 - h) krótki opis metody hodowli i karmienia, podając rodzaj i ilości wszelkich dodatków paszowych;
 - i) 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;
 - j) w przypadku, w którym wymaga tego program badawczy – statystyczną analizę wyników oraz odchylenie danych;
 - k) 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 każdej zmiany w wynikach;
 - l) skutki dla wydajności produkcyjnej zwierząt;
 - m) liczbę zwierząt wycofanych z badań przed czasem i powody tego wycofania;
 - n) rodzaj, częstotliwość oraz czas trwania zaobserwowanych działań niepożądanych;
 - o) wystąpienie oraz przebieg każdej współistniejącej choroby;

▼ **M1**

- p) 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;
- q) wszelkie inne obserwacje i odchylenia od protokołu oraz ich możliwy wpływ na wyniki;
- r) obiektywne omówienie uzyskanych wyników prowadzące do wysunięcia wniosków dotyczących bezpieczeństwa oraz skuteczności produktu.

SEKCJA IV

**WYMAGANIA DOTYCZĄCE OKREŚLONYCH WNIOSKÓW
O POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU****IV.1. Wnioski dotyczące odtwórczych weterynaryjnych produktów leczniczych**

- IV.1.1. Wnioski oparte na art. 18 (odtwórcze weterynaryjne produkty lecznicze) zawierają dane opisane w częściach 1 i 2 sekcji II niniejszego załącznika. Jeżeli jest to wymagane, zgodnie z art. 18 ust. 7 dołącza się ocenę ryzyka dla środowiska. Ponadto dokumentacja zawiera dane wykazujące, że produkt ma taki sam jakościowy i ilościowy skład pod względem substancji czynnych oraz taką samą postać farmaceutyczną co referencyjny produkt leczniczy; jak również dane wykazujące biorównoważność z referencyjnym produktem leczniczym lub uzasadnienie nieprzeprowadzenia takich badań wraz z odesłaniem do przyjętych wytycznych. Wszystkie doustne postacie farmaceutyczne natychmiastowego uwalniania uznaje się za tę samą postać farmaceutyczną.

W przypadku biologicznych (w tym immunologicznych) weterynaryjnych produktów leczniczych zasadniczo nie uważa się za właściwe standardowego podejścia opartego na produktach odtwórczych i stosuje się podejście hybrydowe (zob. część IV.2.).

- IV.1.2. W przypadku odtwórczych weterynaryjnych produktów leczniczych krytyczne sprawozdania ekspertów dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności koncentrują się w szczególności na poniższych elementach:

- a) podstawach twierdzenia o biorównoważności;
- b) streszczeniu dotyczącym zawartości zanieczyszczeń w seriach substancji czynnej, jak również w gotowym produkcie leczniczym (i w odpowiednich przypadkach w produktach rozkładu pojawiających się podczas przechowywania), razem z oceną tych zanieczyszczeń;
- c) ocenie badań biorównoważności lub innych informacji, które mogą przyczynić się do stwierdzenia biorównoważności, zgodnie z odpowiednimi wytycznymi publikowanymi przez Agencję;
- d) wszelkich dodatkowych danych w celu przedstawienia dowodów na równoważność bezpieczeństwa i skuteczności własności różnych soli, estrów lub pochodnych dopuszczonej substancji czynnej;
- e) przeglądzie oceny ryzyka dla bezpieczeństwa użytkownika z naciśnięciem na różnice między odtwórczymi i referencyjnymi weterynaryjnymi produktami leczniczymi (np. skład substancji pomocniczych);
- f) przeglądzie oceny ryzyka dla środowiska, w stosownych przypadkach.

▼ **M1**

- IV.1.3. W przypadku wniosku dotyczącego odtwórczego weterynaryjnego produktu leczniczego zawierającego substancję przeciwdrobnoustrojową przedstawia się informacje o poziomie oporności znanym z danych bibliograficznych.
- IV.1.4. W przypadku odtwórczego weterynaryjnego produktu leczniczego zawierającego substancję przeciwpasożytniczą przedstawia się informacje o poziomie oporności znanym z danych bibliograficznych.
- IV.1.5. W przypadku odtwórczych weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych do podawania domięśniowego, podskórnego lub przezskórnego przedstawia się następujące dane dodatkowe:
- dowody wykazujące równoważne albo odmienne zanikanie pozostałości z miejsca podania, które mogą być potwierdzone odpowiednimi badaniami dotyczącymi zanikania pozostałości;
 - dowody wykazujące tolerancję zwierząt docelowych w odniesieniu do miejsca podania, które mogą być potwierdzone odpowiednimi badaniami tolerancji u zwierząt docelowych.
- IV.2. **Wnioski dotyczące hybrydowych weterynaryjnych produktów leczniczych**
- IV.2.1. Wnioski oparte na art. 19 (hybrydowe weterynaryjne produkty lecznicze) dotyczą weterynaryjnych produktów leczniczych, które są podobne do referencyjnego weterynaryjnego produktu leczniczego, ale które nie spełniają warunków określonych w definicji odtwórczego weterynaryjnego produktu leczniczego.
- IV.2.2. Do każdego takiego wniosku dołącza się następujące informacje:
- wszystkie dane opisane w częściach 1 i 2 sekcji II lub III, w stosownych przypadkach, niniejszego załącznika;
 - w przypadku części 3 i 4 dokumentacji wnioski hybrydowe mogą opierać się częściowo na wynikach odpowiednich badań dotyczących bezpieczeństwa, pozostałości, badań przedklinicznych i klinicznych w odniesieniu do już dopuszczonego referencyjnego weterynaryjnego produktu leczniczego, a częściowo na nowych danych. W stosownych przypadkach nowe dane zawierają ocenę ryzyka dla bezpieczeństwa użytkownika oraz ocenę ryzyka dla środowiska zgodnie z art. 18 ust. 7. Ponadto w przypadku odpowiednich produktów (na przykład środków przeciwdrobnoustrojowych, środków przeciwpasożytniczych) w stosownych przypadkach uwzględnia się ryzyko rozwoju oporności.
- IV.2.3. W przypadku biologicznych (w tym immunologicznych) weterynaryjnych produktów leczniczych przedstawia się wyczerpujący przegląd porównywalności, obejmujący jakość, bezpieczeństwo i skuteczność.
- IV.2.4. W przypadku odniesienia do danych pochodzących z innego dopuszczonego weterynaryjnego produktu leczniczego przedstawia się uzasadnienie wykorzystania i istotności tych danych dla nowego produktu.
- IV.2.5. Zakres nowych danych wymaganych do wykazania bezpieczeństwa i skuteczności będzie zależał od specyficznych cech poszczególnych nowych produktów oraz różnic między nimi a referencyjnym weterynaryjnym produktem leczniczym i określa się go w poszczególnych przypadkach. Nowe dane przedkliniczne i kliniczne dla nowego produktu przedstawia się w odniesieniu do wszystkich aspektów, w których przypadku referencyjny weterynaryjny produkt leczniczy nie zapewnia odpowiedniego wsparcia.
- IV.2.6. Jeżeli przeprowadzane są nowe badania z seriami referencyjnego weterynaryjnego produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu w państwie trzecim, wnioskodawca wykazuje, że referencyjny weterynaryjny produkt leczniczy dopuszczono do obrotu zgodnie z wymogami równoważnymi tym, jakie ustanowiono w Unii, oraz że wysokie podobieństwo tych dwóch produktów pozwala na ich wymienne stosowanie w badaniach przedklinicznych lub klinicznych.

▼ **M1****IV.3. Wnioski dotyczące złożonych weterynaryjnych produktów leczniczych**

- IV.3.1. Wniosek dotyczący produktu złożonego zawierającego ustalone połączenie z indywidualnymi substancjami czynnymi, które były już przedmiotem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu weterynaryjnego produktu leczniczego w EOG, przedkłada się na podstawie art. 20.

Produkt złożony zawierający ustalone połączenie zawierający co najmniej jedną nową substancję czynną, która nie została jeszcze dopuszczona do obrotu w ramach weterynaryjnego produktu leczniczego w EOG, przedkłada się na podstawie art. 8.

- IV.3.2. W przypadku wniosków przedłożonych na podstawie art. 20 przedstawia się pełną dokumentację zawierającą części 1, 2, 3 i 4.
- IV.3.3. Dostarcza się solidne uzasadnienie naukowe oparte na ważnych zasadach terapeutycznych dla połączenia substancji czynnych, w tym dane kliniczne wykazujące potrzebę i wpływ wszystkich substancji czynnych w momencie leczenia.

- IV.3.4. Ogólnie rzecz biorąc, dla produktu złożonego zawierającego ustalone połączenie dostarcza się wszystkie dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności; z kolei dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności dla poszczególnych substancji czynnych nie są wymagane, z wyjątkiem wyjaśnienia ich indywidualnych właściwości farmakologicznych.

- IV.3.5. Jeżeli wnioskodawca ma dostęp do wystarczająco szczegółowych danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności pojedynczej znanej substancji czynnej, dane te można dostarczyć w celu uniknięcia konieczności przeprowadzenia niektórych badań z mieszaną stałą lub wniesienia istotnych informacji. W takim przypadku należy również zbadać możliwą interakcję między substancjami czynnymi.

- IV.3.6. W odniesieniu do produktu złożonego zawierającego ustalone połączenie przeprowadza się ocenę bezpieczeństwa użytkownika, ocenę ryzyka dla środowiska, badania nad zanikaniem pozostałości oraz badania kliniczne.

- IV.3.7. Należy przedstawić badanie bezpieczeństwa zwierząt docelowych z zastosowaniem końcowej postaci użytkowej, chyba że jego pominięcie jest uzasadnione.

IV.4. Wnioski oparte na świadomej zgodzie

- IV.4.1. Wnioski oparte na art. 21 dotyczą produktów o identycznym składzie, postaci farmaceutycznej i procesie wytwarzania (w tym w odniesieniu do surowców i materiałów wyjściowych, parametrów procesu i miejsc wytwarzania) co już dopuszczone weterynaryjne produkty lecznicze.

- IV.4.2. Dokumentacja dla takich wniosków zawiera jedynie dane dla części 1 A i 1B, jak opisano w załączniku I (pkt 1–6.4), pod warunkiem że posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu już dopuszczonego weterynaryjnego produktu leczniczego wyrazi pisemną zgodę, aby wnioskodawca odniósł się do treści części 1C, 2, 3 i 4 dokumentacji tego produktu. W takim przypadku nie ma ponadto potrzeby składania krytycznych sprawozdań ekspertów dotyczących jakości, bezpieczeństwa i skuteczności. Wnioskodawca dostarcza dowód pisemnej zgody wraz z wnioskiem.

IV.5. Wnioski oparte na danych bibliograficznych

- IV.5.1. Dla weterynaryjnych produktów leczniczych, których substancje czynne miały lub mają ugruntowane zastosowanie weterynaryjne, o którym mowa w art. 22, o uznanej skuteczności i akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa, stosuje się następujące zasady szczegółowe.

▼ **M1**

- IV.5.2. Należy przedstawić pełną dokumentację (zawierającą części 1, 2, 3 i 4). Wnioskodawca przedkłada części 1 i 2 zgodnie z opisem w niniejszym załączniku. W odniesieniu do części 3 i 4 w celu uwzględnienia bezpieczeństwa i skuteczności przedkłada się szczegółową bibliografię naukową wraz z informacjami wykazującymi właściwe powiązania między odniesieniami bibliograficznymi a weterynaryjnym produktem leczniczym. Dane bibliograficzne mogą wymagać uzupełnienia pewną dokumentacją właściwą dla produktu, na przykład oceną bezpieczeństwa użytkownika i ryzyka dla środowiska lub danymi z badań nad pozostałościami, w celu uzasadnienia wszelkich proponowanych okresów karencji.
- IV.5.3. W celu wykazania ugruntowanego zastosowania weterynaryjnego stosuje się szczegółowe zasady określone w częściach IV.5.3.1–IV.5.3.12.
- IV.5.3.1. W celu wykazania ugruntowanego zastosowania medycznego weterynaryjnego składników weterynaryjnych produktów leczniczych bierze się pod uwagę poniższe czynniki:
- a) okres regularnego stosowania danej substancji czynnej u gatunków docelowych przy użyciu proponowanej drogi podania i schematu dawek;
 - b) ilościowe aspekty stosowania substancji czynnych, z uwzględnieniem zakresu, w jakim substancje te są lub były stosowane w praktyce, oraz zakresu stosowania w ujęciu geograficznym;
 - c) stopień naukowego zainteresowania stosowaniem danych substancji czynnych (mający odzwierciedlenie w opublikowanej literaturze naukowej);
 - d) spójność ocen naukowych.
- IV.5.3.2. Do ustanowienia ugruntowanego zastosowania medycznego różnych substancji czynnych niezbędne mogą być różne okresy. W żadnym przypadku 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 w Unii.
- IV.5.3.3. Zastosowanie weterynaryjne nie oznacza wyłącznie zastosowania jako dopuszczonego weterynaryjnego produktu leczniczego. Ugruntowane zastosowanie weterynaryjne odnosi się do stosowania w określonym celu terapeutycznym u gatunków docelowych.
- IV.5.3.4. Jeżeli substancję o ugruntowanym zastosowaniu proponuje się do całkowicie nowych wskazań terapeutycznych, nie jest możliwe odwołanie się wyłącznie do ugruntowanego zastosowania weterynaryjnego. Niezbędne jest dostarczenie dodatkowych danych dotyczących nowego wskazania terapeutycznego, wraz z odpowiednimi badaniami bezpieczeństwa i badaniami nad pozostałościami oraz danymi przedklinicznymi i klinicznymi, a w takim przypadku nie jest możliwe złożenie wniosku na podstawie art. 21.
- IV.5.3.5. Opublikowana dokumentacja przedłożona przez wnioskodawcę jest ogólnodostępna i publikowana w renomowanym źródle, najlepiej recenzowanym.
- IV.5.3.6. Dokumentacja zawiera wystarczającą ilość szczegółów, aby umożliwić niezależną ocenę.

▼ **M1**

- IV.5.3.7. Dokumentacja uwzględnia wszystkie aspekty oceny bezpieczeństwa lub skuteczności produktu dla proponowanego wskazania u gatunku docelowego przy zastosowaniu proponowanej drogi podania i trybu dawkowania. Musi ona zawierać lub powoływać się na przegląd odpowiedniej literatury, uwzględniając badania przed wprowadzeniem i po wprowadzeniu do obrotu oraz publikację literatury naukowej dotyczące doświadczenia w postaci badań epidemiologicznych, w szczególności w formie porównawczych badań epidemiologicznych.
- IV.5.3.8. 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 wnioskodawca w sposób zadowalający wyjaśnia i uzasadnia wykorzystanie tych źródeł dowodowych.
- IV.5.3.9. Publiczne sprawozdania z oceny lub podsumowania w ramach swobodnego dostępu do informacji nie mogą być uznane za dostarczające wystarczających informacji, poza sprawozdaniem z oceny opublikowanym przez Agencję po przeprowadzeniu analizy wniosku o ustalenie maksymalnego limitu pozostałości, który może zostać wykorzystany we właściwy sposób w charakterze literatury, w szczególności w związku z badaniami bezpieczeństwa.
- IV.5.3.10. Należy zwrócić szczególną uwagę na wszelkie brakujące informacje, a ponadto należy podać uzasadnienie, dlaczego wykazanie dopuszczalnego poziomu bezpieczeństwa lub skuteczności może być podtrzymane pomimo braku niektórych informacji.
- IV.5.3.11. Krytyczne sprawozdania ekspertów dotyczące 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 w bibliografii można w zadowalający lub naukowy sposób powiązać z produktem, dla którego złożony został wniosek o dopuszczenie do obrotu, pomimo istniejących różnic.
- IV.5.3.12. Doświadczenie zdobyte po wprowadzeniu do obrotu innych produktów zawierających te same składniki jest szczególnie ważne i wnioskodawca powinien położyć specjalny nacisk na tę kwestię.
- IV.6. Wnioski dotyczące ograniczonych rynków**
- IV.6.1. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu może być wydane w odniesieniu do ograniczonego rynku w przypadku braku wyczerpujących danych dotyczących bezpieczeństwa lub skuteczności, jeżeli, jak przewidziano w art. 23, wnioskodawca wykaże, że produkt jest przeznaczony do stosowania na ograniczonym rynku oraz że korzyść z dostępności nowego produktu przewyższa ryzyko związane z pominięciem niektórych danych dotyczących bezpieczeństwa lub skuteczności, wymaganych w niniejszym załączniku.
- IV.6.2. W przypadku takich wniosków wnioskodawca przedkłada części 1 i 2 zgodnie z opisem w niniejszym załączniku.
- IV.6.3. W przypadku części 3 i 4 można pominąć niektóre dane dotyczące bezpieczeństwa lub skuteczności wymagane w niniejszym załączniku. W odniesieniu do zakresu danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności, które można pominąć, uwzględnia się odpowiednie wytyczne opublikowane przez Agencję.

▼ M1**IV.7. Wnioski w wyjątkowych okolicznościach**

- IV.7.1 W wyjątkowych okolicznościach związanych ze zdrowiem zwierząt lub zdrowiem publicznym pozwolenia na dopuszczenie do obrotu weterynaryjnego produktu leczniczego można udzielić na podstawie art. 25, z zastrzeżeniem niektórych szczególnych zobowiązań, warunków lub ograniczeń.
- IV.7.2. W odniesieniu do takich wniosków wnioskodawca przedkłada część 1, jak opisano w niniejszym załączniku, wraz z uzasadnieniem, dlaczego korzyści z natychmiastowej dostępności na rynku danego weterynaryjnego produktu leczniczego przewyższają ryzyko związane z faktem, że nie przedstawiono określonej dokumentacji dotyczącej jakości, bezpieczeństwa lub skuteczności.
- IV.7.3. W przypadku części 2, 3 i 4 można pominąć niektóre dane dotyczące jakości, bezpieczeństwa lub skuteczności wymagane w niniejszym załączniku, jeżeli wnioskodawca uzasadni, że nie można dostarczyć tych danych w momencie przedłożenia. W celu określenia zasadniczych wymagań dla wszystkich tego rodzaju wniosków należy wziąć pod uwagę odpowiednie wytyczne opublikowane przez Agencję.
- IV.7.4. W ramach warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu mogą być wymagane badania po wydaniu pozwolenia, które projektuje się, przeprowadza, analizuje oraz przedstawia zgodnie z zasadami ogólnymi dotyczącymi badań jakości, bezpieczeństwa i skuteczności, określonymi w niniejszym załączniku oraz w odpowiednich dokumentach z wytycznymi, w zależności od zagadnienia, które ma być przedmiotem badania.

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

W niniejszej sekcji określono szczegółowe wymagania dotyczące zidentyfikowanych weterynaryjnych produktów leczniczych, związane z charakterem substancji czynnych zawartych w tych produktach.

V.1. Nowatorskie weterynaryjne produkty lecznicze**V.1.1. Wymogi ogólne**

- V.1.1.1. W zależności od substancji czynnej i sposobu działania nowatorski weterynaryjny produkt leczniczy może należeć do jednej z trzech kategorii produktów:
- a) weterynaryjne produkty lecznicze inne niż biologiczne weterynaryjne produkty lecznicze;
 - b) biologiczne weterynaryjne produkty lecznicze inne niż immunologiczne weterynaryjne produkty lecznicze;
 - c) immunologiczne weterynaryjne produkty lecznicze.
- V.1.1.2. Ogólnie rzecz biorąc, wnioski o dopuszczenie do obrotu nowatorskich weterynaryjnych produktów leczniczych, określonych w art. 4 pkt 43, muszą być zgodne z formatem i wymogami dotyczącymi danych opisanymi w sekcji II lub III niniejszego załącznika, w zależności od tego, jak zaklasyfikowano nowatorską terapię. Zazwyczaj należy przedstawić pełną dokumentację zawierającą części 1, 2, 3 i 4 zgodnie z wymogami opisanymi w sekcji II lub III oraz wszelkimi odpowiednimi wytycznymi publikowanymi przez Agencję. W uzasadnionych przypadkach mogą być możliwe odstępstwa od wymogów z niniejszego załącznika. W stosownych przypadkach, uwzględniając specyfikę nowatorskiej terapii, dla poszczególnych rodzajów produktów mogą być istotne dodatkowe wymagania.

▼ **M1**

- V.1.1.3. Procesy wytwarzania nowatorskich weterynaryjnych produktów leczniczych są zgodne z zasadami dobrej praktyki wytwarzania dostosowanymi, w stosownych przypadkach, z myślą o odzwierciedleniu szczególnego charakteru tych produktów. Dla nowatorskich weterynaryjnych produktów sporządza się szczególne wytyczne, aby odpowiednio odzwierciedlić specyficzny charakter ich procesu wytwarzania.
- V.1.1.4. Ze względu na specyficzny charakter nowatorskiej terapii jej stosowanie może wiązać się z określonym ryzykiem. Ryzyko to identyfikuje się stosując metodykę profilowania ryzyka w celu określenia ryzyka nieodłącznie związanego z danym produktem oraz czynników ryzyka przyczyniających się do tego ryzyka. W tym kontekście ryzyko oznacza wszelkie potencjalne niekorzystne skutki, które można przypisać stosowaniu nowatorskiej terapii, a które mają znaczenie dla populacji docelowej lub użytkownika, konsumenta lub środowiska. Analiza ryzyka może objąć wszystkie etapy rozwoju. Czynniki ryzyka, które można brać pod uwagę, obejmują pochodzenie materiału wyjściowego (komórki itp.), sposób działania u zwierzęcia (prolifracja, wywołanie reakcji immunologicznej, trwałość w organizmie itp.), poziom manipulacji komórkami (na przykład proces wytwarzania), połączenie substancji czynnej z bioaktywnymi cząsteczkami lub materiałami strukturalnymi, zakres zdolności do replikacji wirusów lub mikroorganizmów wykorzystywanych *in vivo*, poziom integracji sekwencji kwasów nukleinowych lub genów w genomie, długotrwałe działanie, ryzyko onkogeniczności, efekty niedocelowe oraz sposób podawania lub stosowania.
- V.1.1.5. Na podstawie oceny informacji o zidentyfikowanym ryzyku i czynnikach ryzyka ustala się szczególnie profil dla każdego indywidualnego zagrożenia związanego z konkretnym produktem, który to profil można wykorzystać do określenia i uzasadnienia, w jaki sposób dostarczony zbiór danych zapewnia niezbędne gwarancje jakości, bezpieczeństwa i skuteczności oraz jest odpowiedni do poparcia wniosku o dopuszczenie do obrotu, zwłaszcza w odniesieniu do tych aspektów nowatorskiej terapii, które wykraczają poza obecny stan wiedzy.
- V.1.1.6. Aby zaradzić lukom w danych lub niepewności w momencie wydawania pozwoleń dla produktów, w poszczególnych przypadkach można rozważyć wdrożenie środków lub badań po wydaniu pozwolenia. W celu wykrycia wczesnych lub opóźnionych oznak działań niepożądanych, zapobieżenia klinicznym skutkom takich działań oraz zapewnienia terminowego leczenia i uzyskania informacji na temat długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności nowatorskich weterynaryjnych produktów leczniczych w planie zarządzania ryzykiem należy wyszczególnić środki przewidziane w celu zapewnienia tego rodzaju działań następczych.
- V.1.1.7. W przypadku każdej nowatorskiej terapii, w szczególności uznawanej za rodzającą się dziedzinę medycyny weterynaryjnej, zaleca się zasięgnięcie opinii Agencji w odpowiednim czasie przed złożeniem dokumentacji dotyczącej pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w celu sklasyfikowania produktu, określenia właściwej struktury dokumentacji i otrzymania istotnych informacji na temat dodatkowego zestawu danych, który może być niezbędny do potwierdzenia jakości, bezpieczeństwa i skuteczności.
- V.1.2. **Wymogi dotyczące jakości**
- V.1.2.1. Zasadniczo przedkłada się opis składu, metody wytwarzania, spójności produkcji, kontroli materiałów wyjściowych, kontroli przeprowadzanych podczas procesu wytwarzania, badania produktu gotowego, w tym przeprowadzenia badania aktywności lub oznaczenia substancji czynnej oraz dane dotyczące stabilności.

▼ M1

V.1.2.2. Wymogi dotyczące danych w zakresie wytwarzania i badania nowatorskich weterynaryjnych produktów leczniczych pochodzenia biologicznego sklasyfikowanych jako produkt biologiczny lub immunologiczny są zasadniczo zgodne z wymogami dla biologicznych lub immunologicznych produktów leczniczych (opisanych w sekcji III niniejszego załącznika), włącznie z potrzebą przeprowadzenia odpowiedniego badania siły działania. W niektórych przypadkach mogą mieć zastosowanie dodatkowe wymogi, na przykład w odniesieniu do komórek i wektorowych konstrukcji genowych.

V.1.2.3. W przypadku nowatorskich weterynaryjnych produktów leczniczych skonstruowanych w drodze syntezy chemicznej zasadniczo stosuje się wymogi dotyczące danych jak dla weterynaryjnych produktów leczniczych innych niż produkty biologiczne (zgodnie z opisem w sekcji II niniejszego załącznika). W niektórych przypadkach mogą mieć zastosowanie dodatkowe wymogi, na przykład odpowiednie badanie siły działania.

V.1.3. Wymogi w zakresie bezpieczeństwa

V.1.3.1. W zależności od charakteru produktu i jego planowanego wykorzystania istotne mogą być dalsze dane służące ocenie bezpieczeństwa dla zwierzęcia docelowego, użytkownika, konsumenta lub środowiska, które każdorazowo określa się na podstawie analizy ryzyka.

V.1.3.2. Gdy leczone zwierzę samo może stać się organizmem zmodyfikowanym genetycznie, należy uwzględnić wymogi dyrektywy 2001/18/WE. Chociaż dyrektywa 2001/18/WE ma zastosowanie do produktów gotowych zawierających organizmy zmodyfikowane genetycznie, pozostaje ona najlepszym dostępnym obecnie przewodnikiem technicznym na temat prezentacji niezbędnych danych. W szczególności głównym zagadnieniem jest szybkość integracji DNA z zarodkami (a więc możliwość przeniesienia na potomstwo) lub potencjalne przeniesienie zmodyfikowanych genetycznie komórek na potomstwo. Należy również zauważyć, że problem ten nie jest dokładnie taki sam w przypadku zwierząt domowych i zwierząt, od których lub z których pozyskuje się żywność (spożywanie przez ludzi produktów zawierających organizmy zmodyfikowane genetycznie).

V.1.3.3. W przypadku substancji przeznaczonych do włączenia do genomu lub jego edycji przeprowadza się odpowiednie badania w celu oceny ryzyka modyfikacji niedocelowej lub mutogenezy insercyjnej.

V.1.4. Wymogi w zakresie skuteczności

V.1.4.1. Wymogi dotyczące danych na temat skuteczności różnią się przede wszystkim w zależności od planowanych wskazań dotyczących stosowania u gatunków docelowych. W zależności od kategoryzacji nowatorskiej terapii i planowanego wykorzystania u gatunków docelowych do nowatorskiego weterynaryjnego produktu leczniczego mogą mieć zastosowanie wymogi w zakresie skuteczności określone w sekcjach II lub III.

V.1.4.2. Podane wskazania należy poprzeć odpowiednimi danymi dotyczącymi gatunków docelowych.

V.1.5. Szczególne wymogi dotyczące danych dla poszczególnych rodzajów nowatorskich terapii

V.1.5.1. Zasady

V.1.5.1.1. Biorąc pod uwagę specyfikę nowatorskich terapii, oprócz standardowych wymogów dotyczących oceny jakości, bezpieczeństwa i skuteczności właściwe może być wprowadzenie szczególnych wymogów.

▼ **M1**

V.1.5.1.2. W kolejnych sekcjach zwrócono uwagę na szczególne wymagania, które należy uwzględnić w odniesieniu do poszczególnych rodzajów nowatorskich terapii. Te szczególne wymagania ustanowione dla konkretnego rodzaju nowatorskiej terapii stanowią niewyczerpujący wykaz wymogów, który może wymagać dostosowania do danego produktu w poszczególnych przypadkach, w oparciu o analizę ryzyka.

V.1.5.1.3. We wszystkich przypadkach, a zwłaszcza w przypadku nowatorskich terapii uważanych za rodzającą się dziedzinę medycyny weterynaryjnej, wnioskodawcy będą musieli wziąć pod uwagę obecny stan weterynaryjnej wiedzy medycznej oraz wytyczne naukowe opublikowane przez Agencję i Komisję, zgodnie z sekcją I niniejszego załącznika.

V.1.5.2. Weterynaryjne produkty lecznicze terapii genowej

V.1.5.2.1. Produkty terapii genowej są biologicznymi weterynaryjnymi produktami leczniczymi, które zawierają substancję czynną zawierającą rekombinowany kwas nukleinowy, stosowanymi lub podawanymi zwierzętom w celu regulacji, naprawy, zastąpienia, dodania lub usunięcia sekwencji genetycznej, lub zawierają substancję czynną, która się z niego składa. Ich skutki terapeutyczne, profilaktyczne lub diagnostyczne wiążą się bezpośrednio z zawartą w nich sekwencją rekombinowanego kwasu nukleinowego lub z produktem ekspresji genetycznej tej sekwencji.

V.1.5.2.2. Oprócz wymogów dotyczących danych określonych w sekcjach II lub III zastosowanie mają następujące wymagania:

- a) dostarczane są informacje dotyczące wszystkich materiałów wyjściowych stosowanych do wytwarzania substancji czynnej, włącznie z produktami niezbędnymi do modyfikacji genetycznej komórek, w stosownych przypadkach, dalszej hodowli i konserwacji genetycznie zmodyfikowanych komórek, biorąc pod uwagę możliwy brak etapów oczyszczania;
- b) dla produktów zawierających mikroorganizm lub wirus dostarczane są dane dotyczące modyfikacji genetycznej, analizy sekwencji, atenuacji wirulencji, tropizmu dla specyficznych tkanek i rodzajów komórek, zależności mikroorganizmu lub wirusa od cyklu komórkowego, patogenności i charakterystyki macierzystego szczepu;
- c) w odpowiednich sekcjach dokumentacji opisuje się zanieczyszczenia związane z procesem oraz zanieczyszczenia związane z produktem, w szczególności zdolne do replikacji zanieczyszczenia wirusowe, jeżeli wektor zaprojektowano jako niezdolny do replikacji;
- d) dla plazmidów dokonuje się kwantyfikacji poszczególnych form plazmidów przez cały okres trwałości produktu;
- e) dla komórek zmodyfikowanych genetycznie bada się właściwości komórek przed i po modyfikacji genetycznej, a także przed i po każdej kolejnej procedurze zamrażania/przechowywania. Dla komórek zmodyfikowanych genetycznie poza szczególnymi wymogami dotyczącymi produktów leczniczych terapii genowej stosuje się wymagania jakości dla produktów leczniczych terapii komórkowej oraz produktów inżynierii tkankowej;

▼ **M1**

f) należy wziąć pod uwagę niedocelowe insercje (prowadzące np. do nowotworów, dysfunkcji metabolicznych) oraz mutageny insercyjnej i genotoksyczności (wprowadzenie elementów genetycznych i ekspresja białek modyfikujących DNA jako mediatorów genotoksycznych skutków ubocznych) u gatunków docelowych;

g) zapewnia się badania transmisji do linii germlinalnej, chyba że uzasadnione jest inne postępowanie.

V.1.5.3. Weterynaryjne produkty lecznicze do celów medycyny regeneracyjnej, inżynierii tkankowej i terapii komórkowej

V.1.5.3.1. Uważa się, że leki regeneracyjne obejmują szeroką gamę produktów i terapii, których ogólnym celem jest przywracanie funkcji. Leki te obejmują terapie komórkowe, do których zalicza się produkty inżynierii tkankowej.

V.1.5.3.2. Weterynaryjne produkty lecznicze do celów terapii komórkowej to biologiczne weterynaryjne produkty lecznicze zawierające komórki lub tkanki, które poddano istotnej manipulacji w odniesieniu do ich charakteru lub funkcji, w wyniku czego uległy zmianie cechy biologiczne, funkcje fizjologiczne lub właściwości strukturalne istotne dla zamierzonego zastosowania klinicznego, lub składające się z nich albo z komórek lub tkanek, które nie są przeznaczone do stosowania z myślą o tych samych podstawowych funkcjach u biorcy i dawcy. Produkty te są przedstawiane jako posiadające właściwości lub są stosowane lub podawane zwierzętom w celu leczenia lub diagnozowania choroby lub zapobiegania jej poprzez farmakologiczne, immunologiczne lub metaboliczne działanie zawartych w nich komórek lub tkanek albo w celu regeneracji, naprawy lub zastąpienia tkanki.

V.1.5.3.3. Oprócz wymogów dotyczących danych określonych w sekcjach II lub III zastosowanie mają następujące wymogi:

a) należy przedstawić podsumowanie informacji na temat pobierania i badania tkanek i komórek zwierzęcych stosowanych jako materiały wyjściowe. Jeżeli jako materiały wyjściowe wykorzystywane są niezdrowe komórki lub tkanki, należy uzasadnić ich wykorzystanie;

b) potencjalną zmienność wprowadzoną poprzez komórki i tkanki pochodzenia zwierzęcego należy uwzględnić przy zatwierdzaniu procesu wytwarzania, określaniu charakterystyki substancji czynnej i produktu gotowego, rozwoju oznaczeń, określaniu specyfikacji i trwałości;

c) do modyfikacji genetycznej komórek mają zastosowanie wymogi techniczne określone dla produktów terapii genowej;

d) dostarcza się istotne informacje na temat charakterystyki populacji komórek lub mieszaniny komórek dotyczące ich identyfikacji, czystości (na przykład czynników obcych i zanieczyszczeń komórkowych), zdolności do przeżycia, siły działania, kariologii, tumorogenności i przydatności do zamierzonego zastosowania medycznego. Wykazuje się genetyczną stabilność komórek;

e) bada się wpływ i interakcje wszelkich składników mogących wchodzić w interakcję (bezpośrednio lub w wyniku degradacji lub metabolizmu) z substancjami czynnymi;

▼ **M1**

- f) jeżeli struktura trójwymiarowa stanowi część zamierzonej funkcji, to część charakterystyki dla tych produktów pochodzenia komórkowego stanowi stan zróżnicowania, strukturalna i funkcjonalna organizacja komórek oraz, w stosownych przypadkach, utworzona macierz zewnątrzkomórkowa.

V.1.5.4. Weterynaryjny produkt leczniczy przeznaczony specjalnie do celów terapii fagowej

- V.1.5.4.1. Bakteriofagi są wirusami, których rozmnażanie zależy od bakteryjnych gospodarzy i które oddziałują w bardzo specyficzny sposób na określone szczepy bakterii. Terapię fagową można stosować, na przykład, jako alternatywę dla antybiotyków. Z reguły bakteriofagi składają się z genomu złożonego z jedno- lub dwuniciowego DNA lub RNA, otoczonego białkowym kapsydem. Ze względu na różnorodność zamierzonych celów leczenia i specyficzność bakteriofagów w poszczególnych przypadkach konieczny będzie wybór odpowiedniego szczepu bakteriofaga przeciwko wywołującemu chorobę szczepowi bakteryjnemu indywidualnie dla danego ogniska choroby.

- V.1.5.4.2. Jakość i ilość bakteriofagów, które wykorzystuje się w produkcji gotowym, są zazwyczaj zmienne. Dlatego stały skład jakościowy i ilościowy bakteriofagów nie będzie sytuacją typową, ponieważ fagi należy dostosowywać na bieżąco. Na tej podstawie należy stworzyć i utrzymywać zasób szczepów bakteriofagów (porównywalnie z podejściem opartym na wielu szczepach).

- V.1.5.4.3. Bakteriofagi, jak również bakterie gospodarzy/banki macierzystych komórek do produkcji należy wytwarzać (jeżeli to możliwe) w oparciu o system szczepu macierzystego. Należy potwierdzić, że użyty bakteriofag jest lityczny.

- V.1.5.4.4. Na wszystkich szczepach macierzystych wykazuje się brak genu lub genów oporności oraz brak genów kodujących czynniki wirulencji.

- V.1.5.4.5. Wskazaniem jest profilaktyka, metafilaktyka lub postępowanie terapeutyczne w przypadku jednego konkretnego zakażenia lub kilku konkretnych zakażeń, lub jednej choroby zakaźnej lub kilku chorób zakaźnych. Skuteczność postępowania jest związana z aktywnością lityczną fagów, która nadaje bakteriobójcze działanie bakteriofagom wykazującym swoistość w przypadku danego szczepu bakterii.

- V.1.5.4.6. W przypadku fagów modyfikowanych genetycznie określa się modyfikację genetyczną.

V.1.5.5. Weterynaryjny produkt leczniczy uzyskany przy pomocy nanotechnologii

- V.1.5.5.1. Nanotechnologie są postrzegane przede wszystkim jako technologia wytwarzania nośników dla substancji z syntezy chemicznej, ale mogą również pełnić rolę nośników dla substancji biologicznych. Zastosowanie nanocząstek może być sposobem na kontrolowanie przenoszenia substancji o niskiej rozpuszczalności lub związków toksycznych.

- V.1.5.5.2. „Nanotechnologia” odpowiada projektowaniu, charakterystyce i wytwarzaniu nanomateriałów poprzez kontrolowanie kształtu i rozmiaru w nanoskali (do około 100 nm).

- V.1.5.5.3. Uważa się, że „nanocząstki” mają co najmniej dwa wymiary w nanoskali.

- V.1.5.5.4. W dziedzinie weterynarii nanocząstki wykorzystywane w systemach dostarczania leków mają znaczenie jako „produkty uzyskane przy pomocy nanotechnologii”: Nanocząstki są łączone z substancjami w celu zmiany właściwości farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych. Leki mRNA są przeważnie zamknięte w nanocząsteczkowych systemach nośnikowych.

▼ **M1**

V.1.5.5.5. Oprócz wymogów dotyczących danych jakościowych określonych w sekcji II lub III zastosowanie mają następujące wymogi:

- a) określa się rozkład wielkości cząstek;
- b) stosuje się odpowiednie badanie *in vitro* ich funkcji i możliwej zdolności nośnikowej (jeżeli są stosowane jako system dostarczania leku).

V.1.5.5.6. Jeżeli chodzi o bezpieczeństwo, rodzaj zagrożeń, które wiążą się ze stosowaniem nanocząstek do przenoszenia leków, może przekraczać konwencjonalne zagrożenia stwarzane przez substancje chemiczne w klasycznych matrycach nośnikowych. W związku z tym w odniesieniu do bezpieczeństwa uwzględnia się następujące aspekty:

- a) nanocząstki wykorzystywane do przenoszenia leku mogą wpływać na toksyczność produktu leczniczego. Toksyczność substancji czynnej ma zasadnicze znaczenie dla produktu, ale należy również wziąć pod uwagę toksyczność nanocząstek wykorzystywanych do przenoszenia leku, ponieważ mogą one stwarzać szczególne zagrożenia (aglomeraty, cytotoksyczność), mogą przenosić zanieczyszczenia poprzez adsorpcję, mogą wytwarzać materiały toksyczne przez degradację lub solubilizację lub mogą przenikać przez bariery fizjologiczne (barierę krwi-mózg, bariery łożyskowe, błony komórkowe i jądrowe itp.). W tym kontekście:
 - (i) w przypadku przekroczenia barier fizjologicznych bada się wpływ nanocząstek wykorzystywanych do przenoszenia leków na odpowiednie narządy;
 - (ii) bada się wpływ aglomeratów na różne narządy docelowe, koncentrując się w szczególności na ryzyku zatoru w mniejszych naczyniach krwionośnych;
 - (iii) kwestie bezpieczeństwa dotyczące nanocząstek wykorzystywanych do przenoszenia leków mogą wiązać się z efektem kumulacyjnym, profilem degradacji lub utrzymywaniem się w organizmie i wywoływaniem niepożądanych skutków dla funkcji narządów docelowych;
 - (iv) kwestie bezpieczeństwa mogą być również postrzegane na poziomie komórki. Komórki nie zawsze mogą eliminować nanocząstki przenoszone przez błonę komórkową, powodujące cytotoksyczność, szczególnie poprzez indukcję stresu oksydacyjnego. Oznaczenia toksykologiczne, które mają zostać wdrożone, muszą umożliwiać ocenę tej cytotoksyczności i powiązanych z nią aspektów takich jak wytwarzanie toksycznych wolnych rodników i trwałość biologiczna;
- b) profil toksykologiczny substancji czynnych zawartych w nanocząstkach wykorzystywanych do przenoszenia leków może być różny, ponieważ mogą one być inaczej dystrybuowane do różnych narządów wewnętrznych (różna rozpuszczalność w matrycach biologicznych), lub też mogą niespodziewanie przenikać przez rozmaite bariery biologiczne w organizmie, np. barierę mózgową;
- c) skutki uboczne związane z substancjami czynnymi mogą być nasilone, gdy ich nośnikiem są nanocząstki;

▼ **M1**

d) kwestie związane z bezpieczeństwem immunologicznym, takie jak immunotoksyczność (bezpośrednie uszkodzenie komórek immunologicznych), immunostymulacja, immunosupresja i immunomodulacja (np. aktywacja dopełniacza, stan zapalny, aktywacja wrodzonej lub adaptacyjnej odporności), zostały już zidentyfikowane w odniesieniu do nanoleków;

e) uwzględnia się zdolność nanocząstek do wywoływania reakcji zapalnych lub alergicznych. Zdolność do przenikania do krwiobiegu i wywoływania reakcji zapalnych może prowadzić do zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego lub fibrynolizy powodujących dalsze konsekwencje takie jak zakrzepica. Bada się zatem hemokompatybilność nanocząstek.

V.1.5.6. **Produkty terapii antysensownej RNA i terapii interferencyjnej RNA**

V.1.5.6.1. Produkty terapii antysensownej i terapii interferencyjnej mogą być wytwarzane w drodze syntezy lub technik rekombinacji.

V.1.5.6.2. Antysensowny RNA jest odcinkiem jednoniciowego RNA, który jest komplementarny do sekwencji informacyjnego RNA kodującego białko, z którym się hybrydyzuje i w ten sposób blokuje jego translację do białka.

V.1.5.6.3. Interferencja RNA jest procesem biologicznym, w którym cząsteczki RNA hamują ekspresję lub translację genów przez neutralizację docelowych cząsteczek mRNA.

V.1.5.6.4. Oprócz wymogów dotyczących danych określonych w sekcjach II lub III zastosowanie mają następujące wymogi:

a) minimalna liczba segmentów RNA na objętość musi być ustalona w ramach badań kontrolnych produktu gotowego, jak również potwierdzenia, że segmenty RNA prezentują prawidłową sekwencję;

b) w przypadku niektórych produktów terapii antysensownej objętych sekcją II niniejszego załącznika może być konieczne przeprowadzenie testu biologicznego siły działania do celów testowania przed wprowadzeniem do obrotu;

c) badania trwałości obejmują badanie mające na celu monitorowanie tempa degradacji segmentów RNA w czasie;

d) w przypadku produktów do terapii antysensownym RNA uwzględnia się możliwe szkodliwe skutki spowodowane wiązaniem docelowym lub niedocelowym, jak również potencjalne szkodliwe skutki pozaantysensowne spowodowane, na przykład, akumulacją, reakcjami prozapalnymi i wiązaniem aptamerycznym;

e) w przypadku produktów do terapii RNAi uwzględnia się potencjalne szkodliwe skutki interferencji niedocelowej (ze względu na dodatnią nie RNAi), jak również możliwość przekroczenia bariery krew-mózg i wywołania zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego;

f) w przypadku produktów terapii antysensownej RNA i terapii interferencyjnej RNA przeznaczonych do terapii genowej uwzględnia się wymagania dla weterynaryjnego produktu leczniczego terapii genowej.

▼ M1**V.2. Główny zbiór danych dotyczących antygeny szczepionkowego**

W odniesieniu do szczególnych immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych oraz w drodze odstępstwa od przepisów sekcji IIIb część 2 wprowadza się pojęcie głównego zbioru danych dotyczących antygeny szczepionkowego (VAMF).

V.2.1. Zasady

V.2.1.1. Dla celów niniejszego załącznika główny zbiór danych dotyczących antygeny szczepionkowego oznacza samodzielną część wniosku o dopuszczenie do obrotu szczepionki, która to część zawiera wszystkie istotne informacje o jakości każdej substancji czynnej będącej częścią danego weterynaryjnego produktu leczniczego. Ta samodzielna część może być wspólna dla jednej lub większej liczby monowalentnych lub skojarzonych szczepionek przedstawionych przez tego samego wnioskodawcę lub tego samego posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

V.2.1.2. Stosowanie głównego zbioru danych dotyczących antygeny szczepionkowego jest fakultatywne. W przypadku szczepionek skojarzonych określa się antygen szczepionkowy lub antygeny szczepionkowe, które mają być włączone do głównego zbioru danych dotyczących antygeny szczepionkowego, przy czym w odniesieniu do każdego z nich wymagany jest oddzielny taki zbiór.

V.2.1.3. Przedłożenie i zatwierdzenie głównego zbioru danych dotyczących antygeny szczepionkowego musi być zgodne z odpowiednimi wytycznymi opublikowanymi przez Agencję.

V.2.2. Treść

Dokumentacja odnosząca się do głównego zbioru danych dotyczących antygeny szczepionkowego zawiera informacje określone w częściach V.2.2.1–V.2.3.3, wyodrębnione z odpowiednich sekcji części 1 (Streszczenie dokumentacji) i części 2 (Dokumentacja dotycząca jakości), jak określono w sekcji IIIb niniejszego załącznika:

V.2.2.1. Streszczenie dokumentacji (część 1)

Podaje się nazwę i adres producenta i miejsc biorących udział w różnych etapach wytwarzania i kontroli substancji czynnej, wraz z kopiami odpowiednich pozwoleń na wytwarzanie.

V.2.2.2. Jakościowe i ilościowe dane szczegółowe dotyczące składników (część 2.A)

Podaje się pełną i dokładną nazwę substancji czynnej (na przykład szczep wirusa lub bakterii, antygen), w taki sam sposób, jak wymieniono w każdym produkcie gotowym. Podaje się informacje na temat rozwoju produktu istotne dla substancji czynnej.

V.2.2.3. Opis metody wytwarzania (część 2.B)

Podaje się opis metody wytwarzania substancji czynnej, w tym walidacji kluczowych etapów produkcji i uzasadnienie, w stosownych przypadkach, proponowanego tymczasowego składowania. W przypadku szczepionek inaktywowanych przedstawia się dane dotyczące inaktywacji substancji czynnej, w tym walidacji procesu inaktywacji.

V.2.2.4. Wytwarzanie i kontrola materiałów wyjściowych (część 2.C)

V.2.2.4.1. Stosuje się standardowe wymogi opisane w sekcji IIIb.2C i odnoszące się do substancji czynnej.

V.2.2.4.2. Dostarcza się informacje o substancji czynnej (na przykład szczep wirusa/bakterii), podłożu/podłożach (komórki, pożywka) i wszystkich surowcach (przewidzianych w farmakopei lub nie, biologicznych lub niebiologicznych) użytych do produkcji substancji czynnej.

▼ **M1**

V.2.2.4.3. Dokumentacja zawiera specyfikacje, informacje dotyczące wdrożonych procesów oraz badań, które mają zostać przeprowadzone w celu kontroli jakości wszystkich serii materiałów wyjściowych, oraz wyników badań serii wszystkich użytych składników.

V.2.2.4.4. W stosownych przypadkach należy przedstawić ocenę ryzyka związanego z TSE i czynnikami obcymi. Należy zauważyć, że przy ocenie ryzyka w odniesieniu do TSE i czynników obcych uwzględnia się gatunki docelowe zachowane dla produktów gotowych poprzez odniesienie do głównego zbioru danych dotyczących antygeny szczepionkowego. Na poziomie głównego zbioru danych dotyczących antygeny szczepionkowego w zależności od przedstawionych informacji mogą być wprowadzone ostrzeżenia lub ograniczenia stosowania, które mogą zostać złagodzone podczas analizy ryzyka na poziomie produktu końcowego.

V.2.2.4.5. Jeżeli substancja czynna jest otrzymywana za pomocą technik rekombinacji, dostarcza się wszystkie odpowiednie istotne dane dotyczące genetycznie zmodyfikowanego wirusa/bakterii.

V.2.2.5. Badania kontrolne w trakcie procesu wytwarzania (część 2.D)

Standardowe wymogi opisane w sekcji IIIb.2D stosuje się do kontroli wewnątrzprocesowych wytwarzania substancji czynnej, w tym do walidacji kluczowych badań kontrolnych oraz, w stosownych przypadkach, do proponowanego tymczasowego składowania (przed zmieszaniem).

V.2.2.6. Jednorodność między kolejnymi seriami (część 2.F)

W celu wykazania spójności wytwarzania antygeny stosuje się standardowe wymogi opisane w sekcji IIIb.2F.

V.2.2.7. Stabilność (część 2.G)

Stosuje się standardowe wymogi opisane w sekcji IIIb.2G w celu wykazania stabilności antygeny oraz, w stosownych przypadkach, tymczasowego składowania.

V.2.3. Ewaluacja i certyfikacja

V.2.3.1. W przypadku szczepionek zawierających nowy antygen szczepionkowy lub nowe antygeny szczepionkowe, dla których nie utworzono jeszcze głównego zbioru danych dotyczących antygeny szczepionkowego, wnioskodawca przedkłada Agencji pełną dokumentację pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zawierającą wszystkie główne zbiory danych dotyczących antygeny szczepionkowego odpowiadające każdemu pojedynczemu antygenowi szczepionkowemu, w odniesieniu do którego przewiduje się zastosowanie głównego zbioru danych dotyczących antygeny szczepionkowego. Główny zbiór danych dotyczących antygeny szczepionkowego poddany jest naukowo-technicznej ocenie przeprowadzanej przez Agencję. Wynikiem pozytywnej oceny jest świadectwo zgodności z prawodawstwem unijnym przyznawane dla głównego zbioru danych dotyczących antygeny szczepionkowego, któremu towarzyszy sprawozdanie z oceny. Wydane świadectwo stosowane jest w całej Unii.

V.2.3.2. Część V.2.3.1 stosuje się również do każdej szczepionki, która składa się z nowej kombinacji antygenów szczepionkowych, niezależnie od tego, czy co najmniej jeden z tych antygenów szczepionkowych jest częścią szczepionek już dopuszczonych do obrotu w Unii.

V.2.3.3. Zmiany w zakresie treści głównego zbioru danych dotyczących antygeny szczepionkowego w przypadku szczepionki dopuszczonej do obrotu w Unii poddaje się ocenie naukowej i technicznej przeprowadzanej przez Agencję. W przypadku pozytywnej oceny Agencja wydaje świadectwo zgodności z prawodawstwem unijnym dla głównego zbioru danych dotyczących antygeny szczepionkowego. Wydane świadectwo jest stosowane w całej Unii.

▼ **M1****V.3. Dokumentacja wielu szczepów**

V.3.1. W odniesieniu do pewnych immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych oraz w drodze odstępstwa od przepisów części 2 sekcja IIIb wprowadza się koncepcję stosowania dokumentacji wielu szczepów.

V.3.2. Dokumentacja wielu szczepów oznacza pojedynczą dokumentację zawierającą istotne dane dla celów unikalnej i dokładnej oceny naukowej różnych możliwości szczepów/połączeń szczepów, umożliwiającą dopuszczenie do obrotu szczepionek przeciwko antygenowo zmiennym wirusom lub bakteriom, w przypadku których konieczna jest szybka lub częsta zmiana składu postaci użytkowej szczepionek w celu zapewnienia skuteczności w odniesieniu do sytuacji epidemiologicznej w terenie. W zależności od sytuacji epidemiologicznej, w której szczepionka ma być użyta, w celu stworzenia produktu końcowego można wybrać pewną liczbę szczepów zawartych w dokumentacji.

V.3.3. Każdą dokumentację wielu szczepów stosuje się tylko do jednego gatunku wirusa, rodzaju bakterii lub wektora dla danej choroby; mieszaniny różnych wirusów należących do różnych rodzin, rodzajów, gatunków lub bakterii należących do różnych rodzin lub rodzajów nie mogą być zatwierdzone w kontekście dokumentacji wielu szczepów.

V.3.4. W przypadku nowych wniosków o dopuszczenie do obrotu na podstawie dokumentacji wielu szczepów, jeżeli dla danego wirusa/bakterii/choroby nie opracowano jeszcze dopuszczanej do obrotu szczepionki opartej na wielu szczepach, Agencja potwierdza kwalifikowalność zastosowania podejścia opartego na dokumentacji wielu szczepów przed złożeniem wniosku.

V.3.5. Przedkładanie dokumentacji wielu szczepów musi być zgodne z odpowiednimi wytycznymi opublikowanymi przez Agencję.

V.4. Technologia platformy szczepionkowej**V.4.1. Zasady**

V.4.1.1. Technologia platformy szczepionkowej to zbiór technologii, których wspólną cechą jest wykorzystanie nośnika lub wektora „szkieletowego”, który modyfikuje się innym antygenem lub zestawem antygenów dla każdej szczepionki pochodzącej z tej platformy. Obejmuje to między innymi platformy oparte na białkach (cząstki wirusopodobne), platformy szczepionek DNA, platformy oparte na mRNA, replikony (samoreplikujące się RNA) oraz wirusowe i bakteryjne szczepionki oparte na wektorach.

V.4.1.2. Uznaje się, że wnioski o dopuszczenie do obrotu immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych wytwarzanych w oparciu o technologie platformy szczepionkowej kwalifikują się do zastosowania ograniczonych wymogów dotyczących danych. Pełna dokumentacja jest wymagana w przypadku pierwszego pochodzącego od producenta produktu opartego na określonej technologii platformy dla określonego gatunku docelowego. W momencie składania pierwszej (pełnej) dokumentacji opartej na technologii platformy wnioskodawca może równolegle złożyć „główny zbiór danych dotyczących technologii platformy” obejmujący wszystkie dane dotyczące platformy, co do których istnieje wystarczająca pewność naukowa, że pozostaną niezmiennie niezależnie od antygen(-ów)/genu(-ów) będących przedmiotem zainteresowania, które dodano do platformy. Charakter danych, które mają być włączone do głównego zbioru danych dotyczących technologii platformy, będzie zależał od rodzaju platformy.

V.4.1.3. Po uzyskaniu certyfikatu dla głównego zbioru danych dotyczących technologii platformy, certyfikat ten można wykorzystać do spełnienia odpowiednich wymogów dotyczących danych w kolejnych wnioskach o dopuszczenie do obrotu opartych na tej samej platformie i przeznaczonych dla tych samych gatunków docelowych.

▼ **M1**

V.4.2. Ewaluacja i certyfikacja

V.4.2.1. Przedkładanie głównego zbioru danych dotyczących technologii platformy musi być zgodne z odpowiednimi wytycznymi opublikowanymi przez Agencję. Główny zbiór danych dotyczących technologii platformy poddany jest naukowo-technicznej ocenie przeprowadzanej przez Agencję. Wynikiem pozytywnej oceny jest świadectwo zgodności z prawodawstwem unijnym przyznawane dla głównego zbioru danych dotyczących technologii platformy, któremu towarzyszy sprawozdanie z oceny. Wydane świadectwo stosowane jest w całej Unii.

V.4.2.2. Zmiany w zakresie treści głównego zbioru danych dotyczących technologii platformy w przypadku szczepionki dopuszczonej do obrotu w Unii poddaje się ocenie naukowej i technicznej przeprowadzanej przez Agencję.

V.4.2.3. W przypadku pozytywnej oceny Agencja wydaje świadectwo zgodności z prawodawstwem unijnym dla głównego zbioru danych dotyczących technologii platformy.

V.5. **Dopuszczone do obrotu homeopatyczne weterynaryjne produkty lecznicze.**

V.5.1. **Jakość (część 2)**

Przepisy sekcji II.2. Część 2 stosuje się do dokumentów dla dopuszczenia homeopatycznych weterynaryjnych produktów leczniczych określonych w art. 85 ust. 2 z następującymi zmianami.

V.5.2. **Terminologia**

Łacińska nazwa homeopatycznego preparatu wyjściowego opisana w dokumentacji wniosku o 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.

V.5.3. **Kontrola materiałów wyjściowych**

Załączone do wniosku dane szczegółowe i dokumenty na temat materiałów wyjściowych, czyli wszystkich używanych materiałów, włączając surowce i produkty pośrednie do końcowego rozcieńczenia, zawarte w gotowym dopuszczonym do obrotu homeopatycznym weterynaryjnym produkcie leczniczym, są uzupełniane dodatkowymi danymi na temat homeopatycznych surowców wyjściowych.

Ogólne wymagania 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 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.

▼ M1**V.5.4. Badania 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 zostanie uzasadnione, że identyfikacja lub oznaczenie wszystkich składników istotnych toksykologicznie nie są możliwe, na przykład z powodu ich rozcieńczenia w gotowym produkcie leczniczym, jakość wykazuje się przez pełną walidację procesu wytwarzania i rozcieńczania.

V.5.5. Badania stabilności

Należy wykazać stabilność produktu gotowego. Dane dotyczące stabilności homeopatycznych surowców wyjściowych można na ogół przenosić na uzyskany z nich produkt rozcieńczony/o wzmożonym działaniu. Jeżeli niemożliwe jest zidentyfikowanie i oznaczenie substancji czynnej z powodu stopnia rozcieńczenia, można wziąć pod uwagę dane dotyczące stabilności postaci farmaceutycznej.

V.5.6. Dokumenty dotyczące bezpieczeństwa (część 3)

Część 3 stosuje się do homeopatycznych weterynaryjnych produktów leczniczych, określonych w art. 4 ust. 10 niniejszego rozporządzenia, z następującą specyfikacją, nie naruszając przepisów rozporządzenia Komisji (UE) nr 37/2010 ⁽⁷⁾ w sprawie substancji farmakologicznie czynnych i ich klasyfikacji w odniesieniu do maksymalnych limitów pozostałości w środkach spożywczych pochodzenia zwierzęcego.

Wszelkie przypadki brakujących informacji należy uzasadnić, np. należy uzasadnić, dlaczego wykazanie dopuszczalnego poziomu bezpieczeństwa może być podtrzymane nawet w przypadku braku niektórych badań.

⁽⁷⁾ Rozporządzenie Komisji (UE) nr 37/2010 z dnia 22 grudnia 2009 r. w sprawie substancji farmakologicznie czynnych i ich klasyfikacji w odniesieniu do maksymalnych limitów pozostałości w środkach spożywczych pochodzenia zwierzęcego (Dz.U. L 15 z 20.1.2010, s. 1).



ZAŁĄCZNIK III

WYKAZ OBOWIĄZKÓW, O KTÓRYCH MOWA W ART. 136 UST. 1

- 1) obowiązek dostarczenia przez wnioskodawcę rzetelnych informacji i dokumentów, o których mowa w art. 6 ust. 4;
- 2) obowiązek dostarczenia we wniosku składanym zgodnie z art. 62 danych, o których mowa w art. 62 ust. 2 lit. b);
- 3) obowiązek spełnienia warunków, o których mowa w art. 23 i art. 25;
- 4) obowiązek spełnienia warunków przewidzianych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu weterynaryjnego produktu leczniczego, o których mowa w art. 36 ust. 1;
- 5) obowiązek wprowadzania do warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wszelkich zmian w celu uwzględnienia postępu technicznego i naukowego i umożliwienia wytwarzania i kontroli weterynaryjnych produktów leczniczych przy użyciu powszechnie uznawanych metod naukowych, zgodnie z art. 58 ust. 3;
- 6) obowiązek aktualizowania charakterystyki produktu, ulotki dołączonej do opakowania i oznakowania opakowania zgodnie z najnowszą wiedzą naukową, jak przewidziano w art. 58 ust. 4;
- 7) obowiązek rejestracji w bazie danych produktów dat wprowadzenia do obrotu dopuszczonych do obrotu weterynaryjnych produktów leczniczych oraz informacji o dostępności każdego weterynaryjnego produktu leczniczego w każdym odpowiednim państwie członkowskim, a także, w stosownych przypadkach, dat zawieszenia lub cofnięcia odnośnych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu oraz danych dotyczących wielkości sprzedaży danego produktu leczniczego, zgodnie z, odpowiednio, art. 58 ust. 6 i ust. 11;
- 8) obowiązek przedstawienia w wyznaczonym terminie na wniosek właściwego organu lub Agencji danych wskazujących, że stosunek ryzyka do korzyści pozostaje pozytywny, zgodnie z art. 58 ust. 9;
- 9) obowiązek dostarczania wszelkich nowych informacji, które mogą wpłynąć na zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, zawiadamiania o każdym zakazie lub ograniczeniu nałożonym przez właściwe organy w każdym państwie, w którym weterynaryjny produkt leczniczy jest w obrocie, lub dostarczania wszelkich informacji, które mogą wpłynąć na ocenę ryzyka i korzyści dotyczącą danego produktu leczniczego, zgodnie z art. 58 ust. 10;
- 10) obowiązek wprowadzenia weterynaryjnego produktu leczniczego na rynek zgodnie z treścią charakterystyki tego produktu oraz z oznakowaniem opakowania i ulotką dołączoną do opakowania, zawartymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu;
- 11) obowiązek rejestrowania i zgłaszania podejrzewanych zdarzeń niepożądanych dotyczących weterynaryjnych produktów leczniczych, zgodnie z art. 76 ust. 2;
- 12) obowiązek gromadzenia szczególnych danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, uzupełniających dane wymienione w art. 73 ust. 2, oraz prowadzenia badań w zakresie nadzoru po wprowadzeniu do obrotu zgodnie z art. 76 ust. 3;
- 13) obowiązek zapewnienia, by publiczne ogłaszanie informacji o problematycznych kwestiach z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii odbywało się w sposób obiektywny i niewprowadzający w błąd, oraz obowiązek informowania o nich Agencji, jak przewidziano w art. 77 ust. 11;
- 14) obowiązek stosowania systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii do celów wypełniania zadań związanych z tym nadzorem, w tym posiadania pełnego opisu systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, zgodnie z art. 77;

▼B

- 15) obowiązek przedłożenia na żądanie Agencji kopii pełnego opisu lub opisów systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, zgodnie z art. 79 ust. 6;
- 16) obowiązek przeprowadzenie procedury zarządzania sygnałami oraz rejestracji jego rezultatów i wyników zgodnie z art. 81 ust. 1 i 2;
- 17) obowiązek przekazania Agencji wszelkich dostępnych informacji związanych z przekazaniem sprawy do wyjaśnienia w interesie Unii, zgodnie z art. 82 ust. 3.



ZAŁĄCZNIK IV

TABELA KORELACJI

Dyrektywa 2001/82/WE	Niniejsze rozporządzenie
art. 1	art. 4
art. 2 ust. 1	art. 2 ust. 1
art. 2 ust. 2	art. 3
art. 2 ust. 3	art. 2 ust. 2, 3 i 4
art. 3	art. 2 ust. 4
art. 4 ust. 2	art. 5 ust. 6
art. 5	art. 5
art. 5 ust. 1 zdanie drugie	art. 38 ust. 3
art. 5 ust. 2	art. 58 ust. 1
art. 6 ust. 1 i 2	art. 8 ust. 3
art. 6 ust. 3	art. 8 ust. 4
art. 7	art. 116
art. 8	art. 116
art. 8 zdanie trzecie	
art. 9	art. 9
art. 10	art. 112
art. 11	art. 113, 114 i 115
art. 12	art. 8
art. 13 ust. 1	art. 18
art. 13 ust. 2	art. 4 ust. 8 i 9
art. 13 ust. 3 i 4	art. 19
art. 13 ust. 5	art. 38, 39 i 40
art. 13 ust. 6	art. 41
art. 13a	art. 22
art. 13b	art. 20
art. 13c	art. 21
art. 14	art. 35
art. 16	art. 85
art. 17	art. 86
art. 18	art. 87
art. 19	art. 85
art. 20	art. 85
art. 21 ust. 1	art. 47
art. 21 ust. 2	art. 46
art. 22	art. 48

▼B

Dyrektywa 2001/82/WE	Niniejsze rozporządzenie
art. 23	art. 28 i 29
art. 24	art. 30
art. 25	art. 33
art. 26 ust. 3	art. 25 i 26
art. 27	art. 58
art. 27a	art. 58 ust. 6
art. 27b	art. 60
art. 28	art. 5 ust. 2
art. 30	art. 37
art. 31	art. 142 i 143
art. 32	art. 49 i 52
art. 33	art. 54
art. 35	art. 82
art. 36	art. 83
art. 37	art. 84
art. 38	art. 84
art. 39	art. 60
art. 40	art. 129
art. 44	art. 88
art. 45	art. 89
art. 46	art. 90
art. 47	art. 90
art. 48	art. 92
art. 49	art. 90
art. 50	art. 93 i 96
art. 50a	art. 95
art. 51	art. 89
art. 52	art. 97
art. 53	art. 97
art. 55	art. 97
art. 56	art. 97
art. 58	art. 10 i 11
art. 59	art. 12
art. 60	art. 11 ust. 4
art. 61	art. 14
art. 64	art. 16
art. 65	art. 99 i 100
art. 66	art. 103

▼B

Dyrektywa 2001/82/WE	Niniejsze rozporządzenie
art. 67	art. 34
art. 68	art. 103
art. 69	art. 108
art. 70	art. 111
art. 71	art. 110
art. 72	art. 73
art. 73	art. 73 i 74
art. 74	art. 78
art. 75	art. 77
art. 76	art. 79
art. 78 ust. 2	art. 130
art. 80	art. 123
art. 81	art. 127
art. 82	art. 128
art. 83	art. 129 i 130
art. 84	art. 134
art. 85 ust. 1 i 2	art. 133
art. 85 ust. 3	art. 119 i 120
art. 87	art. 79 ust. 2
art. 88	art. 146
art. 89	art. 145
art. 90	art. 137
art. 93	art. 98
art. 95	art. 9 ust. 2
art. 95a	art. 117