

32001L0082

L 311/1

ÚRADNÝ VESTNÍK EURÓPSKÝCH SPOLOČENSTIEV

28.11.2001

**SMERNICA 2001/82/ES EURÓPSKEHO PARLAMENTU A RADY
zo 6. novembra 2001,
ktorým sa ustanovuje Zákonník spoločenstva o veterinárnych liekoch**

EURÓPSKY PARLAMENT A RADA EURÓPSKEJ ÚNIE,

so zreteľom na Zmluvu o založení Európskeho spoločenstva, najmä na jej článok 95,

so zreteľom na návrh Komisie,

so zreteľom na stanovisko Hospodárskeho a sociálneho výboru ⁽¹⁾,

v súlade s postupom stanoveným v článku 251 zmluvy ⁽²⁾,

keďže:

(1) Smernica Rady 81/851/EHS z 28. septembra 1981 o aproximácii právnych predpisov členských štátov týkajúcich liekov určených na použitie vo veterinárnej medicíne ⁽³⁾, smernica Rady 81/852/EHS z 28. septembra 1981 o aproximácii právnych predpisov členských štátov týkajúcich sa analytických, farmakologicko-toxikologických a klinických noriem a protokolov súvisiacich s testovaním veterinárnych liekov ⁽⁴⁾, smernica Rady 90/677/EHS z 13. decembra 1990, ktorou sa rozširuje pôsobnosť smernice 81/851/EHS o aproximácii právnych predpisov členských štátov týkajúcich sa liekov určených na použitie vo veterinárnej medicíne ⁽⁵⁾ a smernica Rady 92/74/EHS z 22. septembra 1992, ktorou sa rozširuje pôsobnosť smernice 81/851/EHS o aproximácii právnych predpisov členských štátov týkajúcich sa liekov určených na použitie vo veterinárnej medicíne a ktorou sa stanovujú ďalšie ustanovenia pre homeopatické veterinárne lieky ⁽⁶⁾ boli často a významne menené a dopĺňané; v záujme prehľadnosti a zrozumiteľnosti by uvedené smernice mali byť kodifikované zlúčením do jediného textu.

⁽¹⁾ Ú. v. ES C 75, 15.3.2000, s. 11.

⁽²⁾ Stanovisko Európskeho parlamentu z 3. júla 2001 (zatiaľ neuverejnené v úradnom vestníku) a rozhodnutie Rady z 27. septembra 2001.

⁽³⁾ Ú. v. ES L 317, 6.11.1981, s. 1. Smernica naposledy zmenená a doplnená smernicou Komisie 2000/37/ES (Ú. v. ES L 139, 10.6.2000, s. 25).

⁽⁴⁾ Ú. v. ES L 317, 6.11.1981, s. 16. Smernica naposledy zmenená a doplnená smernicou Komisie 1999/104/ES (Ú. v. ES L 3, 6.1.2000, s. 18).

⁽⁵⁾ Ú. v. ES L 373, 31.12.1990, s. 26.

⁽⁶⁾ Ú. v. ES L 297, 13.10.1992, s. 12.

(2) Prvotným cieľom akýchkoľvek pravidiel týkajúcich sa výroby a distribúcie veterinárnych liekov musí byť ochrana zdravia ľudí.

(3) Tento cieľ však musí byť dosiahnutý prostriedkami, ktoré nebránia rozvoju priemyslu a obchodu s veterinárnymi liekmi v spoločenstve.

(4) Nakoľko členské štáty už stanovili zákonmi, inými právnymi predpismi a správnymi opatreniami niektoré ustanovenia upravujúce veterinárne lieky, tieto ustanovenia sa odlišujú v podstatných princípoch. To má za následok vznik prekážok v obchode s liekmi v spoločenstve, čím sa priamo ovplyvňuje fungovanie vnútorného trhu.

(5) Takéto prekážky sa musia primeraným spôsobom odstrániť; to si vyžaduje aproximáciu relevantných ustanovení.

(6) Z hľadiska zdravia ľudí a voľného pohybu veterinárnych liekov je nevyhnutné, aby príslušné orgány mali k dispozícii všetky užitočné informácie o registrovaných veterinárnych liekoch v podobe schválených prehľadov o vlastnostiach liekov.

(7) S výnimkou tých liekov, ktoré podliehajú centralizovanému postupu registrácie spoločenstva zriadenému nariadením Rady (EHS) nariadenie Rady (EHS) č. 2309/93 z 22. júla 1993, ktorým sa ustanovujú postupy spoločenstva pri registrácii liekov a dohľad nad liekmi na humánne a veterinárne použitie a zriaďuje sa Európska agentúra na hodnotenie liekov ⁽¹⁾, by sa povolenie uvádzať na trh v akomkoľvek členskom štáte malo uznávať príslušnými orgánmi ostatných členských štátov, pokiaľ neexistujú závažné dôvody domnievať sa, že povolenie uvádzať na trh príslušný liek môže predstavovať ohrozenie zdravia ľudí alebo zvierat alebo ohrozenie životného

⁽¹⁾ Ú. v. ES L 214, 24.8.1993, s. 1. Nariadenie naposledy zmenené a doplnené nariadením Komisie (ES) č. 649/98 (Ú. v. ES L 88, 24.3.1998, s. 7).

- prostredia; v prípade nehody o kvalite, bezpečnosti alebo účinnosti akéhokoľvek lieku medzi členskými štátmi sa na úrovni spoločenstva vykoná vedecké vyhodnotenie príslušnej záležitosti, výsledkom ktorého bude rozhodnutie o predmete nehody, ktoré bude pre príslušný členský štát záväzné. Takéto rozhodnutie sa prijme zrýchleným postupom, pričom sa zabezpečí úzka spolupráca medzi Komisiou a členskými štátmi.
- (8) S týmto cieľom by v súlade s Európskou agentúrou na hodnotenie liekov ustanovenou vo vyššie uvedenom nariadení (EHS) č. 2309/93 mal byť zriadený Výbor pre veterinárne lieky.
- (9) Táto smernica je iba jednou z etáp v rámci snahy o dosiahnutie slobody pohybu veterinárnych liekov. S týmto cieľom však na základe získaných skúseností vznikne potreba, najmä v rámci Výboru pre veterinárne lieky, nových opatrení týkajúcich sa odstránenia zostávajúcich prekážok slobody pohybu.
- (10) Pôsobnosť tejto smernice sa nevzťahuje na medikované krmivá. Vzhľadom na zdravie ľudí i z ekonomických dôvodov je potrebné zakázať vo výrobe medikovaných krmív používanie neregistrovaných liekov.
- (11) Konceptie škodlivosti a terapeutickú účinnosť možno skúmať výhradne vo vzájomnom vzťahu, pričom tieto konceptie majú, v závislosti na pokroku vedeckého poznania a použitia, pre ktoré je príslušný liek určený, iba relatívnu dôležitosť. Podrobnosti a dokumenty, ktoré musia sprevádzať žiadosť o povolenie uvádzať na trh, musia preukazovať, že potenciálne riziká prevyšujú výhody spojené s účinnosťou. Ak sa táto skutočnosť nedá preukázať, žiadosť musí byť zamietnutá.
- (12) Povolenie uvádzať na trh musí byť zamietnuté, ak akýkoľvek liek nevykazuje terapeutickú účinnosť, alebo ak o takejto účinnosti neexistuje dostatočný dôkaz. Konceptia terapeutickú účinnosť musí byť chápaná ako účinnosť sľubovaná výrobcami.
- (13) Povolenie uvádzať na trh musí byť tiež zamietnuté, ak uvedená ochranná lehota nepostačuje na odstránenie zdravotných rizík vyplývajúcich z reziduí.
- (14) Pred udelením povolenia uvádzať na trh akýkoľvek imunologický prípravok na veterinárne použitie musí jeho výrobca preukázať svoju schopnosť dosiahnuť rovnorodosť v rámci jednotlivých šarží.
- (15) Príslušné orgány by tiež mali mať právomoc zakázať používanie imunologického prípravku na veterinárne použitie, ak imunologické reakcie ošetrovaného zvieratá narušujú národný alebo komunitárny program pre diagnostiku, ozdravenie alebo zvládanie chorôb zvierat.
- (16) V prvom rade je potrebné zabezpečiť pre používateľov homeopatických liekov veľmi zreteľné označovanie ich homeopatických vlastností a dostatočné záruky ich kvality a bezpečnosti.
- (17) Pravidlá týkajúce sa výroby, kontroly homeopatických veterinárnych liekov a dohľadu nad nimi musia byť harmonizované, aby sa tým umožnil obeh bezpečných a kvalitných liekov v spoločenstve.
- (18) So zreteľom na zvláštne vlastnosti takýchto homeopatických liekov, ako napríklad veľmi nízky obsah účinných látok a ťažkosti spojené s uplatňovaním bežných štatistických metód týkajúcich sa klinických skúšok týchto liekov je potrebné, aby sa pre registráciu tých tradičných homeopatických liekov, ktoré sa uvádzajú do obehu bez terapeutických indikácií v takej liekovej forme a pri takom dávkovaní, ktoré pre zvieratá nepredstavuje nebezpečenstvo, ustanovil osobitný zjednodušený postup.
- (19) V prípade homeopatických veterinárnych liekov, ktoré sa uvádzajú do obehu s terapeutickými indikáciami alebo v takej liekovej forme, ktorá môže pre zvieratá predstavovať nebezpečenstvo, sa uplatňujú zvyčajné pravidlá upravujúce povoľovanie uvádzať veterinárne lieky na trh. Členské štáty by v rámci hodnotenia výsledkov skúšaní a skúšok určených na stanovenie bezpečnosti a účinnosti takýchto liekov pre v domácnosti chované zvieratá a exotické druhy mali mať možnosť uplatňovať osobitné pravidlá, za predpokladu, že ich oznámia Komisii.
- (20) Aby sa skvalitnila ochrana zdravia ľudí a zvierat a predchádzalo sa akémukoľvek zbytočnému zdvojenému úsiliu počas skúmania žiadostí o povolenie uvádzať na trh, členské štáty by mali systematicky vypracovávať hodnotiace správy pre každý veterinárny liek, ktorého predaj schvália a na požiadanie tieto správy poskytovať ostatným členským štátom. Ktorýkoľvek členský štát by mal mať navyše možnosť pozastaviť skúmanie akejkoľvek žiadosti o povolenie na umiestnenie veterinárneho lieku do obehu, ak práve prebieha skúmanie takejto žiadosti pre rovnaký liek v inom členskom štáte, pričom uzná rozhodnutie, ku ktorému dospeje takýto iný členský štát.
- (21) Aby sa zjednodušil pohyb veterinárnych liekov a predchádzalo sa opakovaniu ich kontrol vykonaných v jednom

- členskom štáte v ostatných členských štátoch, mali by sa na veterinárne lieky vzťahovať pravidlá upravujúce minimálne požiadavky na ich výrobu a dovoz z tretích krajín a poskytovanie zodpovedajúcich povolení.
- (22) Kvalita veterinárnych liekov vyrábaných v spoločenstve by mala byť zabezpečená vyžadovaním dodržiavania správnej výrobných praxe pre lieky bez ohľadu na konečné miesto určenia príslušných liekov.
- (23) Taktiež by mali byť vykonané opatrenia zabezpečujúce, aby distribútori veterinárnych liekov boli v schvaľovaní členskými štátmi a uchovávali primerané záznamy.
- (24) Normy a protokoly týkajúce sa výkonu skúšaní veterinárnych liekov predstavujú účinný prostriedok dohľadu nad týmito výrobkami a teda i ochrany zdravia ľudí a zjednodušujú pohyb týchto výrobkov tým, že stanovujú jednotné pravidlá vzťahujúce sa na skúšania a zostavovanie spisov a umožňujú tak príslušným orgánom vykonávať rozhodnutia na základe jednotných skúšaní a za použitia jednotných kritérií, čím pomáhajú pri odstraňovaní rozdielov v hodnotení.
- (25) Je vhodné presnejšie stanoviť prípady, v ktorých nie je pri registrácii veterinárneho lieku, ktoré je vo svojej podstate podobné novelizovanému výrobku, nutné poskytnúť výsledky farmakologických a toxikologických skúšaní a klinických skúšok, pričom je potrebné zabezpečiť, aby tým novelizované formy neboli znevýhodňované. Je však vo verejnom záujme, aby sa bez nevyhnutných dôvodov neopakovali skúšania vykonávané na zvieratách.
- (26) Po zriadení vnútorného trhu možno udeľovať výnimky z povinnosti vykonávať špecifické kontroly zabezpečujúce kvalitu veterinárnych liekov dovezených z tretích krajín iba vtedy, ak spoločenstvo vykonalo vhodné opatrenia na zabezpečenie výkonu takýchto nevyhnutných skúšok vo vyvážajúcej krajine.
- (27) Aby sa naďalej zabezpečovala bezpečnosť používania veterinárnych liekov, je potrebné zabezpečiť, aby sa systémy dohľadu nad bezpečnosťou liekov v spoločenstve neustále prispôbovali vedeckému a technickému pokroku.
- (28) V záujme ochrany zdravia ľudí by sa mali zberať a vyhodnocovať údaje o nežiadúcich účinkoch používania veterinárnych liekov na ľudí.
- (29) Systémy dohľadu nad bezpečnosťou liekov by mali brať zreteľ na dostupné údaje o nedostatočnej účinnosti liekov.
- (30) K zlepšeniu pravidelného monitorovania správneho používania veterinárnych liekov môže prispieť i zber informácií o nežiadúcich účinkoch spôsobených nesprávnym používaním, skúmaniami platnosti ochranných lehôt a možných problémoch spojených s vplyvom na životné prostredie.
- (31) Je potrebné brať ohľad na zmeny vzniknuté v dôsledku medzinárodnej harmonizácie definícií, názvoslovia a technického vývoja v oblasti dohľadu nad bezpečnosťou liekov.
- (32) Cieľom zvyšujúceho sa využívania elektronických prostriedkov na oznamovanie nežiadúcich účinkov veterinárnych liekov predávaných v spoločenstve je umožniť vznik jediného bodu hlásenia nežiadúcich účinkov a súčasne zabezpečiť, aby sa tieto informácie zdieľali s príslušnými orgánmi všetkých členských štátov.
- (33) Je v záujme spoločenstva zabezpečiť, aby boli systémy dohľadu nad bezpečnosťou veterinárnych liekov pre centrálné registrované lieky a lieky registrované prostredníctvom iných postupov konzistentné.
- (34) Držitelia povolení uvádzať na trh liekov by mali byť proaktívne zodpovední za nepretržitý dohľad nad bezpečnosťou veterinárnych liekov, ktoré uvádzajú do obehu.
- (35) Opatrenia potrebné na výkon tejto smernice by mali byť prijaté v súlade s rozhodnutím Rady 1999/468/ES z 28. júna 1999, ktorým sa ustanovujú postupy na výkon vykonávacích právomocí prepožičaných Komisií⁽¹⁾.
- (36) Aby sa zlepšila ochrana zdravia ľudí, je potrebné špecifikovať, že potraviny pre ľudskú spotrebu nemôžu pochádzať zo zvierat, ktoré boli použité pri klinických skúšaní veterinárnych liekov, pokiaľ maximálny limit rezíduí pre rezíduá príslušného veterinárneho lieku nebol stanovený v súlade s ustanoveniami nariadenia Rady (EHS) č. 2377/90 z 26. júna 1990, ktorým sa stanovuje postup spoločenstva pre stanovovanie maximálnych limitov rezíduí veterinárnych liekov v potravinách živočíšneho pôvodu⁽²⁾.
- (37) Komisia by mala mať splnomocnenie na prijímanie zmien potrebných na prispôbenie prílohy I vedeckému a technickému pokroku.

(1) Ú. v. ES L 184, 17.7.1999, s. 23.

(2) Ú. v. ES L 224, 18.8.1990, s. 1. Nariadenie naposledy zmenené a doplnené nariadením Komisie (ES) č. 1274/2001 (Ú. v. ES L 175, 28.6.2001, s. 14).

(38) Táto smernica by sa nemala dotýkať povinností členských štátov týkajúcich sa transpozície smerníc uvedených v časti B prílohy II,

PRIJALI TÚTO SMERNICU:

HLAVA I

DEFINÍCIE

Článok 1

Pre potreby tejto smernice sa pod nasledovnými výrazmi rozumie:

1. *Registrovaný liek:*

Akýkoľvek vopred pripravený liečivý výrobok uvádzaný do obehu pod osobitným názvom a v osobitnom balení.

2. *Veterinárny liek:*

Akákoľvek látka alebo kombinácia látok predkladaná s cieľom liečenia chorôb zvierat alebo predchádzania chorobám.

Akákoľvek látka alebo kombinácia látok, podávaná zvieratám s cieľom diagnostikovať fyziologické funkcie zvierat alebo ich obnoviť, napraviť alebo ovplyvniť, sa taktiež považuje za veterinárny liek.

3. *Vopred pripravené veterinárne lieky:*

Akékoľvek veterinárne lieky pripravené vopred, ktoré nespĺňajú definíciu registrovaných liekov a ktoré sa predávajú v liekovej forme, ktorú možno použiť bez potreby ďalšieho spracovania.

4. *Látka:*

Akákoľvek látka, nezávisle na jej pôvode, ktorá môže byť:

— ľudská, napr.

ľudská krv a výrobky z ľudskej krvi;

— živočíšna, napr.

mikroorganizmy, celé zvieratá, časti orgánov, živočíšne výlučky, toxíny, výťažky, výrobky z krvi;

— rastlinná, napr.

mikroorganizmy, rastliny, časti rastlín, rastlinné výlučky, výťažky;

— chemická, napr.

prvky, chemické látky vyskytujúce sa v prírode a chemické výrobky získané chemickou zmenou alebo syntézou.

5. *Premixy pre medikované krmivá:*

Akékoľvek veterinárne lieky pripravené vopred s cieľom následnej výroby medikovaných krmív.

6. *Medikované krmivá:*

Akákoľvek zmes veterinárneho lieku alebo liekov a krmiva alebo krmív, pripravená vopred na predaj, určená, vzhľadom na jej liečivé alebo preventívne vlastnosti alebo iné vlastnosti, ako v prípade liekov spadajúcich pod bod 2, na kŕmenie zvierat bez potreby ďalšieho spracovania.

7. *Imunologické veterinárne prípravky:*

Akékoľvek veterinárne prípravky podávané zvieratám s cieľom dosiahnuť aktívnu alebo pasívnu imunitu alebo diagnostikovať stav imunity.

8. *Homeopatické veterinárne lieky:*

Akékoľvek veterinárne lieky pripravené z výrobkov, látok alebo zmesí nazývaných homeopatický základ v súlade s homeopatickým výrobným postupom popísaným v Európskom liekopise alebo, v prípade jeho neexistencie, v súčasných úradne používaných liekopisoch členských štátov.

Homeopatické veterinárne lieky môžu obsahovať aj viacero aktívnych látok.

9. *Ochranná lehota:*

Lehota, ktorej dodržanie je potrebné medzi posledným podaním príslušného veterinárneho lieku zvieratám za zvyčajných podmienok používania a výrobou potravín z takýchto zvierat, aby sa zabezpečilo, že takéto potraviny neobsahujú rezíduá v množstvách prekračujúcich maximálne limity stanovené v rámci uplatňovania nariadenia (EHS) č. 2377/90.

10. *Nežiadúci účinok:*

Účinok, ktorý je škodlivý a nezamýšľaný, a ktorý sa vyskytne pri dávkach zvyčajne podávaných zvieratám pre preventívny, diagnostický alebo liečebný účel alebo ovplyvňovanie fyziologických funkcií.

11. *Nežiadúci účinok na ľudí:*

Účinok, ktorý je škodlivý a nezamýšľaný, a ktorý sa vyskytne u človeka po vystavení veterinárnemu lieku.

12. *Závažný nežiadúci účinok:*

Nežiadúci účinok, v dôsledku ktorého nastáva smrť, ohrozenie života, závažné zdravotné postihnutie alebo neschopnosť, kongenitálna anomália/vrodená úchylka, alebo ktorý vyústí do trvalých alebo predĺžených príznakov liečených zvierat.

13. *Neočakávaný nežiadúci účinok:*

Nežiadúci účinok, ktorého podstata, závažnosť alebo výsledok nie je v zhode s informáciami uvedenými v súhrne charakteristických vlastností lieku.

14. *Pravidelne aktualizované správy o bezpečnosti:*

Pravidelné správy obsahujúce záznamy uvedené v článku 75.

15. *Štúdie o dohľade po uvedení do obehu:*

Farmakologicko-epidemiologické štúdie alebo klinické skúšania vykonávané v súlade s podmienkami povolenia uvádzať na trh, vykonávané s cieľom identifikovať a vyšetrovať bezpečnostné riziká spojené s liekmi, ktoré obdržali povolenie uvádzať na trh.

16. *Nesprávne použitie:*

Použitie veterinárneho lieku, ktoré nie je v súlade so súhrnom charakteristických vlastností príslušného lieku, vrátane nesprávneho použitia a závažného zneužitia daného lieku.

17. *Veľkoobchod s veterinárnymi liekmi:*

Akákoľvek činnosť, ktorej súčasťou je nákup, predaj, dovoz, vývoz alebo akékoľvek iné obchodné operácie s veterinárnymi liekmi vykonávané kvôli zisku alebo bez zisku, okrem:

- dodávok veterinárnych liekov vykonávaných samotným výrobcom daných liekov,
- maloobchodných dodávok veterinárnych liekov vykonávaných osobami, ktoré na to majú nárok v súlade s článkom 66.

18. *Agentúra:*

Európska agentúra na hodnotenie liekov zriadená nariadením (EHS) č. 2309/93.

19. *Riziko zdravia ľudí alebo zvierat alebo životného prostredia:*

Akékoľvek riziko spojené s kvalitou, bezpečnosťou a účinnosťou príslušného veterinárneho lieku.

HLAVA II

ROZSAH PÔSOBNOSTI

Článok 2

Ustanovenia tejto smernice sa vzťahujú na veterinárne lieky určené na uvedenie do obehu, okrem iného, v podobe liekov, vopred pripravených liekov alebo medikovaných krmív.

Článok 3

Táto smernica sa nevzťahuje na:

1. Medikované krmivá, tak, ako sú definované v smernici Rady 90/167/EHS z 26. marca 1990, ktorou sa stanovujú podmienky upravujúce prípravu, umiestňovanie na trh a používanie medikovaných krmív v spoločenstve ⁽¹⁾;

Medikované krmivá však možno pripravovať výhradne z premixov, ktoré boli zaregistrované podľa tejto smernice;

2. Inaktivované imunologické veterinárne prípravky vyrobené z patogénov a antigénov získaných zo zvierat alebo zvierat z farmy, ktoré sa používajú na liečenie daného zvieratá alebo zvierat z tej istej farmy v rovnakej lokalite.
3. Akékoľvek lieky pripravené v lekárni podľa predpisu pre jednotlivé zviera (všeobecne známeho ako magistraliter);
4. Akékoľvek lieky pripravené v lekárni podľa predpisov liekopisu a určené na dodanie priamo koncovému používateľovi (všeobecne známych ako formula officinalis);
5. Veterinárne lieky založené na rádioaktívnych izotopoch;
6. Akékoľvek doplnky spadajúce pod smernicu Rady 70/524/EHS z 23. novembra 1970, týkajúcu sa doplnkov do krmív ⁽²⁾, ak sú zapracované do krmív zvierat alebo doplnkových krmív zvierat v súlade s príslušnou smernicou. Členské štáty však pri vykonávaní článku 10 ods. 1 písm. c) a ods. 2 môžu brať zreteľ na lieky uvedené v bodoch 3 a 4 prvého odseku.

Bez ohľadu na to však členské štáty pri vykonávaní článku 10 ods. 1 písm. c) a ods. 2 môžu brať zreteľ na lieky uvedené v bodoch 3 a 4 prvého odseku.

Článok 4

1. Členské štáty môžu ustanoviť, že táto smernica sa nevzťahuje na neinaktivované imunologické veterinárne prípravky, vyrobené z patogénov a antigénov získaných zo zvierat alebo zvierat z farmy, ktoré sa používajú na liečenie daného zvieratá alebo zvierat z tej istej farmy v rovnakej lokalite.

⁽¹⁾ Ú. v. ES L 92, 7.4.1990, s. 42.

⁽²⁾ Ú. v. ES L 270, 14.12.1970, s. 1. Smernica naposledy zmenená a doplnená nariadením Komisie (ES) č. 45/1999 (Ú. v. ES L 6, 12.1.1999, s. 3).

2. Členské štáty môžu na svojich príslušných územiach povoliť v súvislosti s veterinárnymi liekmi určenými výhradne pre akvarijné ryby, vtáky chované v kliečkach, poštové holuby, zvieratá chované v teráriu a malé hlodavce výnimky z článkov 5, 7 a 8 za predpokladu, že takéto lieky neobsahujú látky, ktorých používanie si vyžaduje veterinárny dozor a že boli vykonané všetky možné opatrenia, aby sa zabránilo nepovolenému použitiu daných liekov pre iné zvieratá.

HLAVA III

UVÁDZANIE NA TRH

KAPITOLA 1

Povolenie na uvádzanie na trh

Článok 5

Žiadne veterinárne lieky nemožno uviesť na trh v akomkoľvek členskom štáte, pokiaľ príslušnými orgánmi príslušného štátu nebolo vydané povolenie uvedenia na trh v súlade s touto smernicou alebo nariadením (EHS) č. 2309/93.

Článok 6

Pretože veterinárny liek sa môže stať predmetom posudzovania jeho povolenia uvedenia na trh s cieľom jeho podávania zvieratám, z ktorých sa vyrábajú potraviny, musia sa účinné látky, ktoré obsahuje, nachádzať v prílohe I, II alebo III nariadenia (EHS) č. 2377/90.

Článok 7

Ak si to zdravotná situácia vyžaduje, môže ktorýkoľvek členský štát povoliť uvedenie na trh veterinárnych liekov alebo ich podávanie zvieratám na základe povolenia uvedenia na trh príslušných liekov udeleného v súlade s touto smernicou v inom členskom štáte.

Článok 8

V prípade závažnej epidémie môžu členské štáty prechodne povoliť používanie imunologických veterinárnych prípravkov bez povolenia na ich uvedenie na trh za predpokladu, že neexistuje iný vhodný prípravok a po informovaní Komisie o podrobných podmienkach použitia daných liekov.

Článok 9

Zvieratám nemožno podávať akýkoľvek veterinárny liek bez vydania povolenia uvádzať na trh, okrem skúšok veterinárnych liekov uvedených v článku 12 ods. 3 písm. j), ktoré boli po oznámení alebo povolení schválené príslušnými vnútroštátnymi orgánmi v súlade s platnými vnútroštátnymi pravidlami.

Článok 10

1. Ak pre akýkoľvek zdravotný stav neexistuje liek s povolením na uvedenie na trh, členské štáty môžu, najmä s cieľom predísť spôsobeniu neprijateľného utrpenia príslušných zvierat, výnimočne povoliť akémukoľvek veterinárovi alebo inej osobe, za ktorú ponese príslušný veterinár priamu osobnú zodpovednosť, podať akémukoľvek zvieratú alebo malému počtu zvierat na príslušnej farme:

- a) veterinárny liek, ktorého predaj je v príslušnom členskom štáte povolený v súlade s touto smernicou alebo nariadením (EHS) č. 2309/93 na použitie pre iný druh zvierat alebo iný zdravotný stav rovnakého druhu zvierat; alebo
- b) ak neexistuje výrobok uvedený v písm. a), liek, schválený v príslušnom členskom štáte pre ľudí v súlade so smernicou Európskeho parlamentu a Rady 2001/83/ES zo 6. novembra 2001 o Kódexe spoločenstva týkajúcom sa liekov pre humánne použitie ⁽¹⁾ alebo podľa nariadenia (EHS) č. 2309/93; alebo
- c) ak neexistuje liek uvedený v písm. b) a v medziach zákona príslušného členského štátu, veterinárny liek pripravený individuálne oprávnenou osobou, v súlade s vnútroštátnymi právnymi predpismi v súlade s podmienkami veterinárneho predpisu.

Pre potreby tohto odseku sa výrazy „akékoľvek zviera alebo malý počet zvierat na príslušnej farme“ vzťahujú aj na v domácnosti chované zvieratá a, v prípade menej významných alebo exotických druhov zvierat, z ktorých sa nevyrábajú potraviny, sa interpretujú flexibilnejšie.

2. Ustanovenia odseku 1 sa uplatňujú za predpokladu, že príslušný liek, v prípade, kedy sa podáva zvieratám, z ktorých sa vyrábajú potraviny, obsahuje výhradne látky, ktoré sa nachádzajú vo veterinárnych liekoch schválených v príslušnom členskom štáte pre dané zvieratá a že v prípade zvierat, z ktorých sa vyrábajú potraviny, veterinár stanoví vhodnú ochrannú lehotu.

Pokiaľ sa pre príslušný použitý liek a príslušný živočíšny druh neuvádza ochranná lehota, stanovená ochranná lehota nesmie byť kratšia, než:

| | |
|---------------|---|
| 7 dní | vajcia, |
| 7 dní | mlieko, |
| 28 dní | hydinové mäso a mäso cicavcov, vrátane tuku a vnútorností |
| 500 stupňodní | mäso z rýb. |

⁽¹⁾ Ú. v. ES L 311, 28.11.2001, s. 67.

Čo sa týka homeopatických veterinárnych liekov, ktorých obsah aktívnych látok sa rovná alebo je menší než jedna milióntina, znižuje sa ochranná lehota uvedená v prvom a druhom pododseku na nulu.

Článok 11

Ak sa veterinár odvoláva na ustanovenia článku 10, musí viesť primerané záznamy o dátume vyšetrenia daných zvierat, podrobnostiach o ich majiteľovi, počte ošetrovaných zvierat, diagnóze, predpísaných liekoch, podaných dávkach, dobe liečenia a odporúčaných ochranných lehotách a uchovávať tieto záznamy pre potreby inšpekcie príslušných orgánov po dobu aspoň troch rokov. Táto požiadavka môže byť členskými štátmi rozšírená aj na zvieratá, z ktorých sa nevyrábajú potraviny.

Článok 12

1. V prípade záujmu o vydanie povolenia uvádzať na trh akýkoľvek veterinárny liek iným spôsobom ako podľa postupu uvedeného v nariadení (EHS) č. 2309/93, sa musí podať žiadosť na príslušnom orgáne príslušného členského štátu.

2. Povolenie uvádzať na trh možno udeliť výhradne žiadateľovi usadenému v spoločenstve.

3. Žiadosť v súlade s prílohou I musia sprevádzať nasledovné podrobnosti a dokumenty:

- a) meno alebo obchodný názov a adresa trvalého bydliska alebo registrované sídlo osoby zodpovednej za umiestnenie príslušného výrobku na trh a, ak sa odlišujú, príslušného výrobcu alebo výrobcov a miest výroby;
- b) názov veterinárneho lieku (značka výrobku, generický názov, s alebo bez obchodnej značky, alebo názov výrobcu alebo vedecký názov alebo vzorec, s alebo bez obchodnej značky, alebo názov výrobcu);
- c) kvalitatívne a kvantitatívne podrobnosti o všetkých zložkách veterinárneho lieku za použitia zvyčajného názvoslovie, nie však empirické chemické vzorce a generické názvy odporúčané Svetovou zdravotníckou organizáciou, ak taký názov už existuje;
- d) popis výrobného postupu;
- e) terapeutické indikácie, kontraindikácie a nežiaduce účinky;
- f) dávkovanie pre rozličné živočíšne druhy, pre ktoré je príslušný veterinárny liek určený, jeho lieková forma, spôsob a cesta podávania a predpokladaný čas stálosti;

g) ak je to vhodné, vysvetlenie preventívnych a bezpečnostných opatrení, ktoré je potrebné vykonať pri skladovaní lieku, jeho podávaní zvieratám a likvidácii z neho pochádzajúcich odpadov, spolu s údajmi o akomkoľvek možnom nebezpečenstve, ktoré príslušný liek môže predstavovať pre životné prostredie, zdravie ľudí, zvierat alebo rastlín;

h) údaje o ochrannej lehote. Kde je to potrebné, žiadateľ predloží a zdôvodní prípustnú úroveň rezíduí, ktorú možno akceptovať v potravinách bez ohrozenia spotrebiteľa, spolu s rutinnými analytickými metódami, ktoré môžu príslušné orgány použiť na zisťovanie množstva rezíduí;

i) opis kontrolných skúšobných postupov používaných výrobcom (kvalitatívna a kvantitatívna analýza zložiek a hotového výrobku, špecifické skúšania, napr. skúšania sterility, skúšania prítomnosti pyrogénov, prítomnosť ťažkých kovov, skúšania stability, biologické skúšania a skúšania toxicity, skúšania medziproduktov);

j) výsledky:

— fyzikálno-chemických, biologických alebo mikrobiologických skúšok,

— toxikologických a farmakologických skúšok,

— klinických skúšok.

k) súhrn charakteristických vlastností výrobku v súlade s článkom 14, jednu alebo viacero vzoriek alebo predajných vzoriek v obchodnej úprave príslušného veterinárneho lieku spolu s príbaleným letákom;

l) dokument preukazujúci, že výrobca má vo svojej krajine povolenie vyrábať veterinárne lieky;

m) kópie akýchkoľvek povolení uvádzať na trh, získané pre príslušný veterinárny liek v inom členskom štáte alebo v tretej krajine spolu so zoznamom tých členských štátov, v ktorých sa žiadosť o povolenie uvádzať na trh, podané v súlade s touto smernicou, práve skúma. Kópie súhrnu charakteristických vlastností výrobku navrhnutého žiadateľom v súlade s článkom 14 alebo schváleného príslušným orgánom príslušného členského štátu v súlade s článkom 25 a kópie navrhovaného príbaleného letáku, podrobnosti o akomkoľvek rozhodnutí o odmietnutí povolenia, či už v spoločenstve alebo akejkoľvek tretej krajine a dôvody pre takéto rozhodnutie.

Tieto informácie musia byť pravidelne aktualizované;

n) v prípade liekov, ktoré obsahujú nové účinné látky, ktoré nie sú uvedené v prílohe I, II alebo III nariadenia (EHS) č. 2377/90, kópia dokumentov odovzdaných Komisii v súlade s prílohou V daného nariadenia.

Článok 13

1. Výnimkou z článku 12 ods. 3 písm. j) a bez toho, aby bol dotknutý zákon týkajúci sa ochrany priemyselného a duševného vlastníctva:

a) žiadateľ nemá povinnosť predložiť výsledky toxikologických a farmakologických skúšaní a klinických skúšok, ak je schopný preukázať buď:

i) že príslušný veterinárny liek je vo svojej podstate podobný inému lieku, pre ktorý bolo v príslušnom členskom štáte vydané povolenie uvádzať na trh a že držiteľ tohto povolenia súhlasil s tým, že toxikologické, farmakologické a/alebo klinické údaje nachádzajúce sa v spise o pôvodnom veterinárnom lieku možno použiť pre potreby preskúmania danej žiadosti;

ii) alebo že zložka alebo zložky príslušného veterinárneho lieku majú osvedčené liečivé využitie, uznávanú účinnosť a prijateľnú úroveň bezpečnosti, čo doloží podrobnými odkazmi na vedeckú literatúru;

iii) alebo že príslušný veterinárny liek je vo svojej podstate podobný inému lieku, ktorý bol schválený v súlade s platnými ustanoveniami spoločenstva na dobu nie kratšiu než šesť rokov a je uvádzaný na trh v členskom štáte, v ktorom žiada o povolenie uvádzať na trh; táto doba sa rozširuje na 10 rokov v prípade liekov vyrábaných vyspelou technológiou, pre ktoré bolo vydané povolenie uvádzať na trh v súlade s postupom stanoveným v článku 2 ods. 5 smernice Rady 87/22/EHS⁽¹⁾. Navyiac, túto dobu môže na 10 rokov predĺžiť aj akýkoľvek členský štát jediným rozhodnutím týkajúcim sa všetkých liekov predávaných na jeho území, pre ktoré to považuje za potrebné v záujme ochrany zdravia ľudí. Rozhodnutie neuplatňovať vyššie uvedené šesťročné dobu po dátume platnosti patentu chrániaceho pôvodný liek sa ponecháva na slobodnej vôli členských štátov;

b) v prípade nových veterinárnych liekov, ktoré obsahujú známe zložky, ktoré doposiaľ neboli použité vo vzájomnej kombinácii k terapeutickým účelom, je žiadateľ povinný predložiť výsledky toxikologických a farmakologických skúšaní a klinických skúšok, nie je však povinný poskytnúť príslušnú dokumentáciu pre každú jednotlivú zložku.

2. Príloha I sa uplatňuje rovnakým spôsobom v prípadoch, kedy sa, v súlade s písm. a) bod ii) odseku 1, odovzdávajú odkazy na uverejnené údaje.

Článok 14

Súhrn charakteristických vlastností výrobku obsahuje nasledovné informácie:

1. Názov veterinárnych liekov;

2. Informácie o kvalitatívnom a kvantitatívnom zložení účinných látok a zložiek v jednotlivej dávke, ktoré sú nevyhnutné na správne podávanie daného lieku; používajú sa medzinárodné generické názvy odporúčané Svetovou zdravotníckou organizáciou, ak takéto názvy existujú, alebo, ak nie, zvyčajné generické názvy alebo chemické opisy;

3. Lieková forma;

4. Farmakologické vlastnosti a, pokiaľ je to užitočné z hľadiska terapeutických potrieb, farmakokinetické informácie;

5. Klinické informácie;

5.1. cieľový živočíšny druh,

5.2. terapeutické indikácie, uvádzajúc cieľový živočíšny druh,

5.3. kontraindikácie,

5.4. nežiaduce účinky (frekvencia a závažnosť),

5.5. osobitné upozornenia na opatrnosť pri používaní,

5.6. používanie počas tehotenstva a dojčenia,

5.7. liekové a iné interakcie,

5.8. dávkovanie a spôsob podania,

5.9. predávkovanie (príznaky, poskytnutie prvej pomoci, antidotá) (ak je to potrebné),

5.10. osobitné upozornenia pre každý cieľový živočíšny druh,

5.11. ochranné lehoty,

5.12. osobitné upozornenia pre osoby podávajúce liek zvieratám;

6. Farmaceutické vlastnosti:

6.1. závažné prípady neznášanlivosti,

6.2. čas použiteľnosti, ak je to potrebné, od rekonštitúcie lieku alebo od prvého otvorenia balenia,

6.3. upozornenia na podmienky a spôsob skladovania,

6.4. vlastnosti a zloženie vnútorného obalu,

6.5. upozornenie na podmienky a spôsob likvidácie nepoužitého lieku alebo odpadových materiálov, ak existujú;

7. Meno alebo obchodný názov a adresa alebo obchodné sídlo držiteľa povolenia.

⁽¹⁾ Ú. v. ES L 15, 17.1.1987, s. 38. Smernica zrušená smernicou 93/4/ES (Ú. v. ES L 214, 24.8.1993, s. 40).

Článok 15

1. Členské štáty vykonávajú všetky potrebné opatrenia, aby dokumenty a podrobnosti uvedené v článku 12 ods. 3 písm. h), i), j) a článku 13 ods. 1 pred ich odovzdaním príslušným orgánom vypracovávali odborníci s požadovanou odbornou alebo profesionálnou spôsobilosťou.

Tieto dokumenty a podrobnosti musia byť príslušnými odborníkmi podpísané.

2. Úlohou odborníkov, prihládajúc na ich konkrétnu spôsobilosť, je:

a) vykonávať prácu spadajúcu pod ich konkrétny obor (analýza, farmakologické a podobné experimentálne vedy, klinické skúšania) a objektívne popisovať dosiahnuté výsledky z hľadiska ich kvantity i kvality;

b) popisovať svoje zistenia v súlade s prílohou I a uvádzať najmä:

i) v prípade analytikov, či príslušný liek spĺňa uvedené zloženie, uvádzajúc akékoľvek dôvody pre kontrolné skúšobné postupy, ktoré výrobca použije;

ii) v prípade farmakológov a odborníkov so zodpovedajúcou spôsobilosťou:

— toxicitu príslušného lieku a pozorované farmakologické vlastnosti,

— skutočnosť, či potraviny získané z liečeného zvierata obsahujú po podaní príslušného veterinárneho lieku za zvyčajných podmienok používania a pri dodržaní ochrannej lehoty rezíduá, ktoré môžu predstavovať riziko ohrozenia zdravia spotrebiteľa;

iii) v prípade klinikov, či v prípade zvierat liečených príslušným liekom zistili účinky, ktoré zodpovedajú informáciám predloženým výrobcom podľa článkov 12 a 13 ods. 1, či zvieratá liek dobre znášajú, aké dávkovanie odporúčajú a aké sú kontraindikácie a nežiaduce účinky, ak nastali;

c) uvádzať dôvody pre použitie odkazov na uverejnené údaje uvedené v písm. a) bode ii) článku 13 ods. 1

3. Podrobné správy odborníkov tvoria súčasť dokumentácie, ktorú žiadateľ odovzdáva príslušným orgánom. Ku každej správe sa pripája krátky životopis príslušného odborníka.

KAPITOLA 2

Osobitné ustanovenia vzťahujúce sa na homeopatické veterinárne lieky

Článok 16

1. Členské štáty zabezpečia, aby homeopatické veterinárne lieky vyrábané a predávané v spoločenstve boli zaregistrované alebo povolené v súlade s ustanoveniami článkov 17 ods. 1 a 2, 18 a 19. Každý členský štát riadne prihliada na už schválené registrácie a schválenia iných ostatných členských štátov.

2. Ktorýkoľvek členský štát sa môže zdržať ustanovenia osobitného zjednodušeného registračného postupu pre homeopatické veterinárne lieky uvedené v článku 17 ods. 1 a 2. Členský štát, ktorý uplatní toto ustanovenie, to oznámi Komisii. Takýto členský štát povolí najneskôr do 31. decembra 1995 používanie homeopatických veterinárnych liekov zaregistrovaných ostatnými členskými štátmi v súlade s článkom 17 ods. 1 a 2 a článkom 18 na svojom území.

Článok 17

1. Osobitným zjednodušeným registračným postupom možno schváliť výhradne tie homeopatické veterinárne lieky, ktoré spĺňajú všetky nasledovné podmienky:

— sú určené na podávanie zvieratám chovaným v domácnosti alebo exotickým druhom, z ktorých sa nevyrábajú potraviny,

— podávajú sa cestou popísanou v Európskom liekopise alebo, ak taký popis neexistuje, v súčasných úradne používaných liekopisoch členských štátov,

— označenie daného veterinárneho lieku alebo akékoľvek informácie týkajúce sa lieku neobsahujú žiadne terapeutické indikácie,

— stupeň riedenia daného lieku zaručuje jeho bezpečnosť; príslušný liek najmä nesmie obsahovať viac než 1/10 000 materskej tinktúry alebo viac než 1/100 najmenej dávky používanej v alopatii vo vzťahu k aktívnym látkam, ktorých prítomnosť v alopatickom lieku spôsobuje povinnosť predložiť veterinárny predpis.

Členské štáty zatriedia príslušný liek podľa spôsobu výdaja v čase jeho registrácie.

2. Kritéria a rokovací poriadok (pravidlá postupu) stanovený/é v kapitole 3 sa, okrem článku 25, analogicky uplatňuje/ú aj v prípade osobitného zjednodušeného registračného postupu pre homeopatické veterinárne lieky uvedené v odseku 1, s výnimkou preukázania liečivých účinkov.

3. Preukázanie liečivých účinkov sa nevyžaduje pre homeopatické veterinárne lieky zaregistrované v súlade s odsekom 1 tohto článku, alebo, kde je to vhodné, povolené v súlade s článkom 16 ods. 2

Článok 18

Osobitný zjednodušený registračný postup sa môže vzťahovať na skupinu liekov získaných z rovnakého homeopatického základu alebo základov. Spolu so žiadosťou sa s cieľom preukázať najmä farmaceutickú kvalitu a rovnorodosť príslušných výrobkov v rámci jednotlivých šarží odovzdávajú aj nasledovné dokumenty:

- vedecký názov homeopatického základu alebo základov alebo iný názov uvedený v liekopise spolu s prehlásením o rozličných cestách podávania, liekových formách a stupňom riedenia, ktorý sa má zaregistrovať,
- spis popisujúci, ako sa homeopatický základ alebo základy získavajú a kontrolujú a opodstatňujúci, za použitia primeranej bibliografie, jeho/ich homeopatickú povahu; v prípade homeopatických veterinárnych liekov obsahujúcich biologické látky popis opatrení vykonaných na zabezpečenie neprítomnosti patogénov,
- spis o výrobe a kontrole pre každú liekovú formu a popis spôsobu riedenia a zosilnenia,
- povolenie výroby príslušných liekov,
- kópie akýchkoľvek registrácií alebo povolení získaných pre rovnaké lieky v ostatných členských štátoch,
- jednu alebo viacero vzoriek alebo predajných vzoriek vonkajšieho balenia a bezprostredného obalu lieku, ktorý sa má zaregistrovať,
- údaje týkajúce sa stálosti daného lieku.

Článok 19

1. Homeopatické veterinárne lieky, iné, ako sú tie, uvedené v článku 17 ods. 1, sa schvaľujú v súlade s ustanoveniami článkov 12 až 15 a článkov kapitoly 3.

2. Ktorýkoľvek členský štát môže na svojom území, v súlade s princípmi a vlastnosťami homeopatie, tak, ako je v danom štáte vykonávaná, zaviesť alebo ponechať v platnosti osobitné pravidlá týkajúce sa farmakologických a toxikologických skúšok a klinických skúšok homeopatických veterinárnych liekov určených pre zvieratá chované v domácnosti a exotické druhy, z ktorých sa nevyrábajú potraviny, iné ako sú tie, uvedené v článku 17 ods. 1

Príslušný členský štát v takomto prípade oznámi takéto osobitné platné pravidlá Komisii.

Článok 20

Táto kapitola sa nevzťahuje na imunologické homeopatické veterinárne prípravky.

Ustanovenia hláv VI a VII sa vzťahujú na homeopatické veterinárne lieky.

KAPITOLA 3

Konanie pri povoľovaní uvádzať na trh

Článok 21

1. Členské štáty vykonajú všetky opatrenia potrebné na zabezpečenie toho, aby sa konanie týkajúce sa udelenia povolenia uvedenia veterinárneho lieku na trh skončilo do 210 dní odo dňa odovzdania platnej žiadosti.

2. Ak ktorýkoľvek členský štát zistí, že odovzdaná žiadosť o povolenie pre príslušný veterinárny liek je práve skúmaná v inom členskom štáte, príslušný členský štát sa môže rozhodnúť pozastaviť podrobné skúmanie žiadosti a počkať na hodnotiacu správu vypracovanú príslušným iným členským štátom v súlade s článkom 25 ods. 4

Tento členský štát oznámi ostatným členským štátom a žiadateľovi svoje rozhodnutie pozastaviť podrobné preskúmanie danej žiadosti. Príslušný iný členský štát okamžite po dokončení preskúmania žiadosti a prijatí rozhodnutia zašle kópiu svojej hodnotiacej správy členskému štátu, ktorý pozastavil preskúmanie žiadosti.

Článok 22

Ak akýkoľvek členský štát obdrží v súlade s článkom 12 ods. 3 písm. m) oznámenie o tom, že iný členský štát povolil veterinárny liek, pre ktorý je v danom štáte odovzdaná žiadosť o povolenie, tento členský štát bezodkladne požiada orgány členského štátu, ktorý udelil povolenie, o zaslanie hodnotiacej správy uvedenej v článku 25 ods. 4

Príslušný členský štát musí do 90 dní od doručenia hodnotiacej správy buď uznať rozhodnutie prvého členského štátu a súhrn charakteristických vlastností daného lieku tak, ako ho príslušný členský štát schválil, alebo, ak uzná, že povolenie daného veterinárneho lieku môže predstavovať riziko ohrozenia zdravia ľudí alebo zvierat alebo životného prostredia, uplatní postupy uvedené v článkoch 33 až 38.

Článok 23

Príslušné orgány členských štátov v rámci skúmania žiadostí odovzdaných v súlade s článkom 12 a 13 ods. 1:

1. kontrolujú, či je dokumentácia odovzdaná v sprievodných materiáloch žiadosti v súlade s článkami 12 a 13 ods. 1 a na základe správ vypracovaných odborníkmi podľa článku 15 ods. 2 a 3, stanovujú, či podmienky vydania povolenia uvádzať na trh boli splnené;
2. môžu odovzdať príslušný liek, jeho vstupné suroviny a, ak je to potrebné, medziprodukty alebo iné zložky s cieľom skúšania do štátneho laboratória alebo do laboratória schváleného s týmto cieľom, aby sa ubezpečili, že skúšobné postupy používané výrobcom a popísané v dokumentoch žiadosti podľa článku 12 ods. 3 písm. i) sú uspokojivé;
3. môžu, podľa vhodnosti, vyžiadať od žiadateľa poskytnutie ďalších informácií týkajúcich sa položiek uvedených v článkoch 12 a 13 ods. 1. Ak sa príslušné orgány rozhodnú vykonať toto opatrenie, časové lehoty uvedené v článku 21 sa pozastavia, pokiaľ žiadateľ neposkytne požadované ďalšie údaje. Tieto časové lehoty sa obdobne pozastavia počas akéhokoľvek obdobia, ktoré sa žiadateľovi poskytne na poskytnutie ústnych alebo písomných vysvetlení;
4. môžu požiadať žiadateľa o odovzdanie látok v množstvách potrebných na overenie postupu analytického zisťovania navrhnutého žiadateľom v súlade s článkom 12 ods. 3 písm. h) a uplatniť ho ako súčasť rutinných kontrol na odhaľovanie prítomnosti rezíduí príslušných veterinárnych liekov.

Článok 24

Členské štáty vykonávajú všetky opatrenia potrebné na zabezpečenie toho, aby:

- a) príslušné orgány zisťovali, či sú výrobcovia a dovozcovia veterinárnych liekov z tretích krajín schopní tieto lieky vyrábať v súlade s podrobnosťami uvedenými podľa článku 12 ods. 3 písm. d) a/alebo vykonávať kontrolné skúšania v súlade s postupmi uvedenými v dokumentoch žiadosti podľa článku 12 ods. 3 písm. i);
- b) príslušné orgány mohli výrobcom a dovozcom veterinárnych liekov z tretích krajín v opodstatnených prípadoch povoľovať vykonanie niektorých výrobných fáz a/alebo niektorých kontrolných skúšaní uvedených v písm. a) tretími stranami; v takýchto prípadoch príslušné orgány kontrolujú aj príslušné tretie podniky.

Článok 25

1. Po vydaní povolenia uvádzať na trh oznámia príslušné orgány príslušného členského štátu držiteľovi povolenia súhrn charakteristických vlastností výrobku, tak, ako bol schválený.

2. Príslušné orgány vykonajú všetky opatrenia potrebné na zabezpečenie toho, aby všetky informácie v súhrne zodpovedali v čase vydania povolenia uvádzať na trh alebo po jeho vydaní schváleným informáciám.

3. Príslušné orgány predložia kópiu povolenia uvádzať na trh spolu so súhrnom charakteristických vlastností agentúre.

4. Príslušné orgány vypracujú hodnotiacu správu a pripomienky k dokumentom týkajúcich sa výsledkov analytických a farmakologicko-toxikologických skúšaní a klinických skúšaní príslušného veterinárneho lieku. Hodnotiacia správa sa aktualizuje vždy po sprístupnení nových informácií dôležitých pre hodnotenie kvality, bezpečnosti alebo účinnosti príslušného veterinárneho lieku.

Článok 26

1. Povolením uvádzať na trh sa môže od jeho držiteľa vyžadovať, aby na vnútornom obale a/alebo vonkajšom obale a príbalenom letáku, ak je leták povinný, uvádzal aj iné podrobnosti dôležité pre bezpečnosť alebo ochranu zdravia, vrátane akýchkoľvek osobitných upozornení na opatrnosť pri používaní alebo akýchkoľvek iných upozornení vyplývajúcich z klinických a farmakologických skúšaní predpísaných v článkoch 12 ods. 3 písm. j) a 13 ods. 1 alebo zo skúseností získaných počas používania daného veterinárneho lieku po jeho uvedení do obehu.

2. Povolením uvádzať na trh sa môže tiež vyžadovať, aby súčasťou daného veterinárneho lieku bola stopovacia látka.

3. Za výnimočných okolností a po porade so žiadateľom môže vydanie povolenia podliehať istým povinnostiam, ktorých plnenie je predmetom každoročného skúmania, vrátane:

- vykonania ďalších štúdií po udelení povolenia,
- oznamovania nežiaducich účinkov spôsobovaných daným veterinárnym liekom.

Takéto výnimočné rozhodnutia možno prijať výhradne na základe objektívnych a preukázateľných dôvodov.

Článok 27

1. Majiteľ povolenia uvádzať na trh musí po jeho vydaní brať zreteľ na vedecký a technický pokrok vo vzťahu k výrobným postupom a kontrolným postupom stanoveným v článku 12 ods. 3 písm. d) a i) a zavádzať akékoľvek zmeny, ktoré môžu byť nevyhnutné na to, aby sa príslušný veterinárny liek vyrábal a kontroloval prostredníctvom všeobecne uznávaných vedeckých postupov.

Tieto zmeny podliehajú schváleniu príslušnými orgánmi príslušného členského štátu.

2. Držiteľ povolenia uvádzať na trh na požiadanie príslušných orgánov taktiež preskúma postupy analytického zisťovania ustanovené v článku 12 ods. 3 písm. h) a navrhne akékoľvek zmeny, ktoré môžu byť nevyhnutné z hľadiska prihladenia na vedecký a technický pokrok.

3. Držiteľ povolenia uvádzať na trh bezodkladne oznamuje príslušným orgánom akékoľvek nové informácie, ktoré môžu mať za následok zmenu alebo doplnenie podrobností a dokumentov uvedených v článkoch 12 a 13 ods. 1 alebo schváleného súhrnu charakteristických vlastností výrobku. Bezodkladne oznamuje príslušným orgánom najmä akékoľvek základy alebo obmedzenia uvalené príslušnými orgánmi akejkoľvek krajiny, v ktorej sa príslušný veterinárny liek predáva a akékoľvek závažné nežiaduce účinky pozorované na zvieratách liečených daným liekom alebo ľuďoch.

4. Držiteľ povolenia uvádzať na trh je povinný uchovávať záznamy o všetkých pozorovaných nežiaducich účinkoch na zvieratá alebo ľudí. Takéto záznamy sa uchovávajú po dobu najmenej päť rokov a na požiadanie sa sprístupňujú príslušným orgánom.

5. Držiteľ povolenia uvádzať na trh bezodkladne oznamuje príslušným orgánom akékoľvek úpravy, ktoré navrhuje pre podrobnosti a dokumenty uvedené v článkoch 12 a 13 ods. 1 s cieľom ich schválenia.

Článok 28

Povolenie uvádzať na trh má platnosť päť rokov a obnovuje sa na päťročné obdobia na základe žiadosti držiteľa podanej najmenej tri mesiace pred dátumom uplynutia platnosti povolenia a po zvážení dokumentov aktualizujúcich predtým predložené informácie.

Článok 29

Poskytnutie povolenia neznižuje všeobecnú zákonnú zodpovednosť výrobcu a, kde je to vhodné, držiteľa povolenia uvádzať na trh.

Článok 30

Povolenie uvádzať na trh sa odmieta, ak sa skúmaním dokumentov a podrobností uvedených v článkoch 12 a 13 ods. 1 zistí, že:

- príslušný veterinárny liek je za podmienok používania uvedených v čase žiadosti o povolenie škodlivý; alebo
- nemá žiadne liečivé účinky alebo žiadateľ nepredložil dostatočné dôkazy o takýchto účinkoch na živočíšny druh, pre ktorý je liek určený; alebo
- jeho kvalitatívne alebo kvantitatívne zloženie nezodpovedá uvedeným informáciám; alebo

d) ochranná lehota navrhovaná žiadateľom nepostačuje na zabezpečenie toho, aby potraviny získané z liečeného zvieratá neobsahovali rezíduá, ktoré môžu predstavovať riziko ohrozenia zdravia spotrebiteľa alebo že lehota nie je dostatočne odôvodnená; alebo

e) príslušný veterinárny liek sa ponúka na predaj pre použitie zakázané ustanoveniami spoločenstva.

Príslušné orgány však môžu, do doby stanovenia pravidiel spoločenstva, odmietnuť udeliť povolenie uvádzať na trh akýkoľvek veterinárny liek, ak je to potrebné na ochranu zdravia ľudí, spotrebiteľov alebo zvierat.

Povolenie uvádzať na trh sa odmieta aj v prípade, keď dokumenty žiadosti odovzdané príslušným orgánom nie sú v súlade s článkami 12, 13 ods. 1 a 15.

KAPITOLA 4

Vzájomné uznávanie povolení

Článok 31

1. S cieľom zjednodušiť prijímanie spoločných rozhodnutí členských štátov o povoľovaní veterinárnych liekov na základe vedeckých kritérií kvality, bezpečnosti a účinnosti a s tým spojeného dosiahnutia voľného pohybu veterinárnych liekov v spoločenstve, zriaďuje sa týmto Výbor pre veterinárne lieky, ďalej nazývaný iba „výbor“. Výbor je súčasťou agentúry.

2. Výbor okrem ostatných zodpovedností, ktoré sú naň delegované komunitárnym právom, skúma akékoľvek otázky týkajúce sa udeľovania, zmien, pozastavovania platnosti povolení uvádzať na trh ich odoberania, ktoré sú mu predložené v súlade s ustanoveniami tejto smernice. Skúma tiež akékoľvek otázky týkajúce sa skúšania veterinárnych liekov.

3. Výbor prijme svoj rokovací poriadok (pravidlá postupu).

Článok 32

1. Pred odovzdaním žiadosti o vzájomné uznanie povolení uvádzať na trh oznámi držiteľ povolenia členskému štátu, ktorý udelil povolenie, ktorého sa žiadosť týka (ďalej: referenčný členský štát), že sa má podať žiadosť v súlade s touto smernicou a upozorní ho na akékoľvek doplnenia pôvodnej dokumentácie; tento členský štát si môže od žiadateľa vyžiadať predloženie všetkých podrobností a dokumentov, ktoré mu umožnia skontrolovať, že archivované spisy sú identické.

Žiadateľ(držiteľ) povolenie(a) uvádzať na trh navyše požiadava referenčný štát, ktorý udelil pôvodné povolenie uvádzať na trh o prípravu hodnotiacej správy týkajúcej sa príslušného veterinárneho

lieku alebo, ak je to potrebné, o jej aktualizáciu. Členský štát hodnotiacu správu pripraví do 90 dní od doručenia žiadosti.

Súčasne s podaním žiadosti v súlade s odsekom 2 postúpi referenčný členský štát, ktorý poskytol pôvodné povolenie, hodnotiacu správu členskému štátu alebo členským štátom, ktorých sa žiadosť týka.

2. Majiteľ povolenia, s cieľom získať uznanie v súlade s postupom stanoveným v tejto kapitole v jednom alebo viacerých členských štátoch, podáva žiadosť o povolenie uvádzať na trh príslušnému orgánu príslušného členského štátu alebo členských štátov, spolu s informáciami a podrobnosťami uvedenými v článkoch 12, 13 ods. 1, 14 a 25. Žiadateľ musí prehlásiť, že dokumentácia je identická s dokumentáciou schválenou referenčným štátom, alebo uviesť akékoľvek zmeny alebo doplnenia, ktoré môže obsahovať. V druhom prípade musí potvrdiť, že súhrn charakteristických vlastností výrobku, ktorý predkladá podľa článku 14, je identický so súhrnom schváleným referenčným členským štátom v súlade s článkom 25. Navyiac musí potvrdiť, že všetky dokumenty archivované v rámci tohto postupu sú identické.

3. Držiteľ povolenia uvádzať na trh doručí žiadosť agentúre, oznámi jej príslušné členské štáty a dátumy podania žiadosti a zašle jej kópiu povolenia vydaného referenčným členským štátom. Agentúre taktiež zašle kópie akéhokoľvek takéhoto povolenia, ktoré mohlo byť pre príslušný veterinárny liek udelené inými členskými štátmi a uvedie, či sa v ktoromkoľvek členskom štáte v súčasnosti zvažuje akákoľvek žiadosť o povolenie uvádzať na trh.

4. Každý členský štát, uzná povolenie uvádzať na trh udelené referenčným členským štátom do 90 dní od doručenia žiadosti a hodnotiacej správy, okrem výnimočného prípadu stanoveného v článku 33 ods. 1 Oznámi to referenčnému členskému štátu, ostatným členským štátom, ktorých sa to týka, agentúre a držiteľovi povolenia na uvedenie výrobku do obehu.

Článok 33

1. Ak ktorýkoľvek členský štát usúdi, že existujú dôvody domnievať sa, že povolenie uvádzať na trh príslušný veterinárny liek predstavuje riziko ohrozenia zdravia ľudí alebo zvierat, alebo životného prostredia, bezodkladne to oznámi žiadateľovi, referenčnému členskému štátu, ostatným členským štátom, ktorých sa žiadosť týka a agentúre. Príslušný členský štát podrobne uvedie svoje dôvody a určí, aké opatrenia môžu viesť k náprave chýb v žiadosti.

2. Všetky členské štáty, ktorých sa to týka, vynaložia čo najväčšie úsilie dosiahnuť dohodu o opatreniach, ktoré sa majú v súvislosti s príslušnou žiadosťou vykonať. Žiadateľovi poskytnú možnosť písomne alebo ústne vyjadriť svoje stanovisko. Ak však

členské štáty nedosiahnu dohodu v časovej lehote stanovenej v článku 32 ods. 4, bezodkladne danú vec postúpia agentúre, ktorá ju postúpi výboru, ktorý uplatní postup uvedený v článku 36.

3. Príslušné členské štáty poskytnú v časovej lehote stanovenej v článku 32 ods. 4 výboru podrobné vyhlásenie o veciach, na ktorých sa nedokázali dohodnúť a dôvody nezhody. Žiadateľovi sa poskytne kópia týchto informácií.

4. Akonáhle sa žiadateľ dozvie, že záležitosť bola postúpená výboru, bezodkladne doručí výboru kópiu informácií a podrobností uvedených v článku 32 ods. 2

Článok 34

Ak bolo v súlade s článkami 12, 13 ods. 1 a 14 podaných viacero žiadostí o povolenie uvádzať na trh ktorýkoľvek konkrétny veterinárny liek a členské štáty prijali rozdielne rozhodnutia týkajúce sa povolenia daného veterinárneho lieku, ktorýkoľvek členský štát alebo Komisia, alebo držiteľ povolenia uvádzať na trh môže postúpiť vec výboru, ktorý uplatní postup uvedený v článku 36.

Príslušný členský štát, držiteľ povolenia uvádzať na trh, alebo Komisia jednoznačne definuje otázku, ktorú dávajú na zváženie výboru a, ak je to vhodné, oznámi ju držiteľovi.

Členské štáty a držiteľ povolenia uvádzať na trh doručia výboru všetky informácie týkajúce sa príslušnej veci, ktoré majú k dispozícii.

Článok 35

Členské štáty alebo Komisia, alebo žiadateľ alebo držiteľ povolenia uvádzať na trh môže, v osobitných prípadoch, kedy ide o záujmy spoločenstva, postúpiť vec výboru s cieľom uplatniť postup uvedený v článku 36 ešte pred prijatím rozhodnutia o žiadosti o povolenie uvádzať na trh, o pozastavení platnosti povolenia alebo odobratí povolenia, alebo o akýchkoľvek zmenách podmienok uvádzať na trh, ktoré sa javia nevyhnutnými, najmä so zreteľom na získané informácie podľa hlavy VII.

Príslušný členský štát alebo Komisia jednoznačne definujú otázku, ktorú dávajú na zváženie výboru a oznámi ju držiteľovi.

Členské štáty a držiteľ povolenia uvádzať na trh doručia výboru všetky informácie týkajúce sa príslušnej veci, ktoré majú k dispozícii.

Článok 36

1. V prípade odkazu na postup popísaný v tomto článku výbor zváži príslušnú vec a vydá odôvodnené stanovisko do 90 dní od dátumu, kedy mu bola daná vec postúpená.

V prípadoch podaných na výbor podľa článkov 34 a 35 však možno túto lehotu predĺžiť o 90 dní.

V naliehavých prípadoch sa výbor môže na návrh svojho predsedu dohodnúť na kratšej lehote.

2. Výbor môže, s cieľom zvážiť danú vec, vymenovať jedného zo svojich členov za spravodajcu. Výbor taktiež môže vymenovať individuálnych odborníkov, ktorí mu budú radiť pri špeciálnych otázkach. Výbor pri vymenovávaní odborníkov definuje ich úlohy a stanovuje časovú lehotu na ich splnenie.

3. Výbor, v prípadoch uvedených v článkoch 33 a 34, ešte pred vydaním svojho stanoviska umožní majiteľovi povolenia uvádzať na trh písomne alebo ústne sa vyjadriť.

V prípade uvedenom v článku 35 môže byť držiteľ povolenia uvádzať na trh požiadaný o písomné alebo ústne vyjadrenie.

Výbor môže, ak to považuje za vhodné, požiadať akúkoľvek inú osobu o poskytnutie informácií týkajúcich sa danej veci.

Výbor môže pozastaviť časovú lehotu uvedenú v odseku 1, aby držiteľovi povolenia uvádzať na trh umožnil prípravu jeho vyjadrení.

4. V prípade, že výbor zaujme niektoré z nasledovných stanovísk, agentúra to bezodkladne oznámi držiteľovi povolenia uvádzať na trh:

- žiadosť nespĺňa kritériá pre vydanie povolenia, alebo
- súhrn charakteristických vlastností výrobku navrhovaný žiadateľom v súlade s článkom 14 je nutné zmeniť a doplniť, alebo
- udelenie povolenia uvádzať na trh by malo podliehať podmienkam súvisiacim s podmienkami považovanými za podstatné z hľadiska bezpečnosti a účinnosti používania príslušného veterinárneho lieku, vrátane dohľadu nad jeho bezpečnosťou, alebo
- platnosť povolenia uvádzať na trh by mala byť pozastavená, povolenie by malo byť zmenené alebo odobraté.

Majiteľ môže do 15 dní od doručenia stanoviska písomne upozorniť agentúru na svoj úmysel odvolať sa. V takom prípade musí

agentúre do 60 dní od doručenia stanoviska doručiť podrobné dôvody pre odvolanie. Výbor do 60 dní od doručenia odvolania zváži, či by mal svoje stanovisko pozmeniť a závery vyplývajúce z odvolania pripojí k hodnotiacej správe uvedenej v odseku 5.

5. Agentúra do 30 dní od prijatia konečného rozhodnutia výboru doručí toto rozhodnutie členským štátom, Komisii a držiteľovi povolenia uvádzať na trh, spolu so správou popisujúcou hodnotenie príslušného veterinárneho lieku a dôvody jej záverov.

V prípade stanoviska v prospech udelenia alebo ponechania povolenia umiestňovať príslušný veterinárny liek do obehu sa k stanovisku pripoja tieto dokumenty:

- a) návrh súhrnu charakteristických vlastností výrobku, tak, ako je uvedený v článku 14; ak je to potrebné, tento návrh musí odrážať rozdiely vo veterinárnych podmienkach týkajúce sa jednotlivých členských štátov;
- b) akékoľvek podmienky ovplyvňujúce povolenie uvádzať na trh v zmysle odseku 4.

Článok 37

Komisia do 30 dní od doručenia stanoviska pripraví návrh rozhodnutia o žiadosti, ktoré sa má prijať, berúc zreteľ na komunitárne právo.

V prípade návrhu rozhodnutia, ktorého súčasťou je udelenie povolenia uvádzať na trh, sa k nemu pripoja dokumenty uvedené v článku 36 ods. 5 druhý pododsek, písm. a) a b).

Ak návrh rozhodnutia výnimočne nie je v súlade so stanoviskom agentúry, Komisia k nemu pripojí aj podrobné vysvetlenie dôvodov rozdielov.

Návrh rozhodnutia sa doručí príslušným členským štátom a žiadateľovi.

Článok 38

1. Konečné rozhodnutie o žiadosti sa prijme v súlade s postupom uvedeným v článku 89 ods. 2

2. Rokovací poriadok stáleho výboru stanovený článkom 89 ods. 1 sa upraví tak, aby prihliadal na úlohy ukladané výboru podľa tejto kapitoly.

Medzi tieto úpravy patrí nasledovné:

- stanovisko stáleho výboru sa obdržiava písomne, okrem prípadov uvedených v treťom odseku článku 37,

- každému členskému štátu sa poskytne aspoň 28 dní na doručenie písomných pripomienok k návrhu rozhodnutia Komisie,
- každý členský štát musí mať možnosť písomne požiadať o prerokovanie návrhu rozhodnutia stálym výborom, uvádzajúc podrobne svoje dôvody.

Ak Komisia usúdi, že písomné pripomienky ktoréhokoľvek členského štátu obsahujú nové dôležité otázky vedeckej alebo technickej povahy, ktorými sa stanovisko agentúry nezaoberalo, predseda pozastaví konanie a žiadosť postúpi späť agentúre s cieľom ďalšieho zváženia.

Komisia prijme ustanovenia potrebné pre výkon tohto odseku v súlade s postupom uvedeným v článku 89 ods. 2

3. Rozhodnutie, tak, ako je uvedené v odseku 1, sa adresuje členským štátom, ktorých sa vec týka a oznámi držiteľovi povolenia uvádzať na trh. Príslušné členské štáty do 30 dní od doručenia rozhodnutia buď poskytnú alebo odoberú príslušné povolenie uvádzať na trh, alebo podľa potreby zmenia podmienky povolenia uvádzať na trh tak, aby dosiahli súlad s rozhodnutím. Oznamia to Komisii a agentúre.

Článok 39

1. Akákoľvek žiadosť držiteľa povolenia uvádzať na trh o zmenu povolenia uvádzať na trh udeleného v súlade s touto kapitolou sa odovzdáva všetkým členským štátom, ktoré predtým povolili príslušný veterinárny liek.

Komisia po porade s agentúrou prijme vhodné opatrenia na preskúmanie zmien podmienok daného povolenia uvádzať na trh.

Medzi tieto opatrenia patrí systém oznamovania alebo správne postupy týkajúce sa menej významných zmien a presné definície koncepcie „menej významných zmien“.

Komisia prijme tieto opatrenia v podobe vykonávacieho nariadenia podľa postupu uvedeného v článku 89 ods. 2

2. V prípade žiadosti o arbitráž sa v prípade zmien povolení uvádzať na trh analogicky uplatňuje postup stanovený v článkoch 36, 37 a 38.

Článok 40

1. Ak ktorýkoľvek členský štát usúdi, že ochrana zdravia ľudí alebo zvierat alebo životného prostredia si vyžaduje zmenu podmienok povolenia uvádzať na trh udeleného v súlade s ustanoveniami tejto kapitoly, pozastavenie jeho platnosti alebo jeho

odobratie, bezodkladne postúpi vec agentúre, ktorá uplatní postupy uvedené v článkoch 36, 37 a 38.

2. Ktorýkoľvek členský štát môže, bez toho, aby boli dotknuté ustanovenia článku 35, vo výnimočných prípadoch, kedy sú naliehavé opatrenia nevyhnutné na ochranu zdravia ľudí alebo zvierat alebo životného prostredia, do prijatia konečného rozhodnutia, pozastaviť predaj a používanie príslušného veterinárneho lieku na svojom území. Najneskôr nasledujúci pracovný deň oznámi Komisii a ostatným členským štátom dôvody svojich opatrení.

Článok 41

V prípade veterinárnych liekov povolených členskými štátmi po vydaní stanoviska výboru podľa článku 4 smernice 87/22/EHS pred 1. januárom 1995 sa analogicky uplatňujú články 39 a 40.

Článok 42

1. Agentúra vydáva výročnú správu o uplatňovaní postupov stanovených v tejto kapitole a doručuje ju Európskemu parlamentu a Rade ako zdroj informácií.

2. Komisia najneskôr 1. januára 2001 zverejní podrobný prehľad uplatňovania postupov stanovených v tejto kapitole a navrhne akékoľvek zmeny alebo doplnenia, ktoré môžu byť potrebné na ich zlepšenie.

Rada za podmienok stanovených v zmluve rozhodne o návrhu Komisie najneskôr do jedného roka od jeho odovzdania.

Článok 43

Ustanovenia článkov 31 až 38 sa nevzťahujú na homeopatické veterinárne lieky uvedené v článku 19 ods. 2.

HLAVA IV

VÝROBA A DOVOZ

Článok 44

1. Členské štáty vykonávajú všetky vhodné opatrenia na zabezpečenie toho, aby výroba veterinárnych liekov na ich území podliehala držaniu povolenia. Takéto povolenie na výrobu je takisto povinné v prípade veterinárnych liekov určených na vývoz.

2. Povolenie uvedené v odseku 1 sa vyžaduje pre úplnú i čiastočnú výrobu, ako aj pre rozličné procesy delenia, balenia alebo upravovania obchodnej úpravy.

Takéto povolenie sa však nevyžaduje pre prípravu, delenie, zmeny balenia alebo upravovania obchodnej úpravy v prípade, kedy sú tieto procesy vykonávané výhradne pre maloobchodné zásobovanie lekármi v lekárňach vydávajúcich lieky alebo osobami, ktoré členské štáty právnym predpisom splnomocnili vykonávať tieto procesy.

3. Povolenie uvedené v odseku sa taktiež vyžaduje v prípade dovozov z tretích krajín do ktoréhokoľvek členského štátu; táto hlava a článok 83 sa na takéto dovozy vzťahujú takisto ako na výrobu.

Členské štáty vykonávajú všetky vhodné opatrenia na zabezpečenie toho, aby boli veterinárne lieky dovezené na ich územie z ktorejkoľvek tretej krajiny, určené pre iný členský štát, sprevádzané kópiou povolenia uvedeného v odseku 1.

Článok 45

Aby žiadateľ mohol získať povolenie na výrobu, musí spĺňať aspoň tieto požiadavky:

- musí uviesť veterinárne lieky a liekové formy, ktoré sa majú vyrábať alebo dovážať, ako aj miesto ich výroby a/alebo kontroly;
- pre výrobu alebo dovoz vyššie uvedeného musí mať k dispozícii vhodné a dostatočné priestory, technické vybavenie a kontrolné prostriedky spĺňajúce zákonné požiadavky, ktoré stanovuje príslušný členský štát pre výrobu a kontrolu, ako aj skladovanie výrobkov, v súlade s článkom 24;
- musí mať k dispozícii služby najmenej jednej odborne spôsobilej osoby v zmysle článku 52.

Žiadateľ uvedie vo svojej žiadosti podrobnosti preukazujúce, že spĺňa vyššie uvedené požiadavky.

Článok 46

1. Príslušný orgán príslušného členského štátu nesmie vydať povolenia na výrobu, pokiaľ nezistí presnosť podrobností uvedených podľa článku 45 prostredníctvom prieskumu, ktorý vykonajú jeho zástupcovia.

2. Aby sa zabezpečilo splnenie podmienok uvedených v článku 45, povolenie možno pri jeho udelení alebo neskôr podmieniť splnením niektorých nariadených povinností.

3. Povolenie sa vzťahuje výhradne na konkrétne priestory, veterinárny liek a liekové formy uvedené v žiadosti.

Článok 47

Členské štáty vykonávajú všetky vhodné opatrenia na zabezpečenie toho, aby doba potrebná na konanie týkajúce sa udelenia

povolenia na výrobu neprekračovala 90 dní odo dňa doručenia žiadosti príslušnému orgánu.

Článok 48

Ak držiteľ povolenia na výrobu požiada o zmenu akýchkoľvek podrobností uvedených v písm. a) a b) prvého odseku článku 45, nesmie doba potrebná na konanie týkajúce sa tejto požiadavky prekročiť 30 dní. Vo výnimočných prípadoch možno túto časovú lehotu predĺžiť na 90 dní.

Článok 49

Príslušný orgán členských štátov si od žiadateľa môže vyžiadať ďalšie informácie týkajúce sa podrobností uvedených podľa článku 45, ako aj osoby s odbornou spôsobilosťou uvedenej v článku 52; ak príslušný orgán uplatní toto právo, uplatňovanie časových lehôt uvedených v článkoch 47 a 48 sa pozastaví, pokiaľ žiadateľ neposkytne príslušnému orgánu požadované dodatočné údaje.

Článok 50

Minimálne povinnosti držiteľa povolenia na výrobu sú:

- mať k dispozícii služby personálu spĺňajúceho zákonné požiadavky existujúce v príslušnom členskom štáte, týkajúce sa výroby, ako aj kontroly;
- nakladať s registrovanými veterinárnymi liekmi výhradne v súlade s právnymi predpismi príslušného členského štátu;
- vopred upozorňovať príslušný orgán na akékoľvek zmeny, ktoré si želá uplatniť vo vzťahu k podrobnostiam uvedeným podľa článku 45; príslušný orgán musí byť za každých okolností bezodkladne informovaný o neočakávanom nahradení osoby s odbornou spôsobilosťou uvedenej v článku 52 inou osobou;
- kedykoľvek umožniť zástupcom príslušného orgánu príslušného členského štátu vstup do svojich priestorov;
- umožniť osobe s odbornou spôsobilosťou uvedenej v článku 52 vykonávať svoje povinnosti najmä tým, že jej poskytnú všetky potrebné prostriedky;
- dodržiavať zásady a metodické pokyny správnej výrobnéj praxe pre lieky stanovenej právom spoločenstva;
- uchovávať podrobné záznamy o všetkých veterinárnych liekoch, vrátane vzoriek, ktoré dodáva v súlade so zákonmi krajín určenia. Pri každej transakcii, nezávisle na tom, či je vykonaná za platbu alebo nie, je nutné zaznamenať tieto informácie:
 - dátum,
 - názov príslušného veterinárneho lieku,

- dodané množstvo,
- názov a adresa prijemcu,
- číslo šarže.

Tieto záznamy musia byť k dispozícii príslušným orgánom s cieľom kontroly najmenej po dobu troch rokov.

Článok 51

Zásady a metodické pokyny správnej výrobnéj praxe pre veterinárne lieky uvedené v článku 50 písm. f) sa prijímu v podobe smernice adresovanej členským štátom v súlade s postupom uvedeným v článku 89 ods. 2

Komisia zverejní podrobné metodické pokyny a podľa vhodnosti ich pozmeňuje tak, aby sa bral zreteľ na vedecký a technický pokrok.

Článok 52

1. Členské štáty vykonajú všetky vhodné opatrenia potrebné na to, aby mal majiteľ povolenia na výrobu neustále a nepretržite k dispozícii služby aspoň jednej osoby s odbornou spôsobilosťou, ktorá spĺňa podmienky stanovené v článku 53 a ktorá je zodpovedná za výkon služieb uvedených v článku 55.

2. Ak podmienky stanovené v článku 53 spĺňa držiteľ povolenia samotný, môže prevziať zodpovednosť uvedenú v odseku 1.

Článok 53

1. Členské štáty zabezpečia, aby osoba s odbornou spôsobilosťou uvedená v článku 52 spĺňala minimálne podmienky týkajúce sa odbornej spôsobilosti stanovené v odsekoch 2 a 3.

2. Osoba s odbornou spôsobilosťou musí byť držiteľom diplomu, osvedčenia alebo iného dôkazu v podobe úradného potvrdenia spôsobilosti udeleného po skončení vysokoškolského štúdia alebo iného štúdia uznávaného príslušným členským štátom za rovnocenné, trvajúceho aspoň štyri roky, ktorého súčasťou bolo teoretické a praktické štúdium jednej z nasledovných vedeckých disciplín: farmácia, medicína, veterinárna veda, chémia, farmaceutická chémia a technológia, biológia.

Minimálne trvanie vysokoškolského štúdia však môže byť tri a pol roka v prípade, že po ňom nasleduje teoretické a praktické školenie v dĺžke najmenej jeden rok, ktorého súčasťou je aspoň šesť mesiacov trvajúce školenie vo verejnej lekární, potvrdené skúškou na univerzitnej úrovni.

Ak v ktoromkoľvek členskom štáte existujú súčasne dva vysokoškolské študijné odbory alebo študijné odbory uznávané za rovnocenné a absolvovanie jedného z nich trvá štyri roky a absolvovanie druhého tri roky, diplom, osvedčenie alebo iný dôkaz v podobe úradného potvrdenia spôsobilosti udeleného po

skončení trojročného vysokoškolského štúdia alebo štúdia uznávaného za jemu rovnocenné sa považuje za splnenie podmienky trvania štúdia uvedenej v prvom odseku, pokiaľ takéto diplomy, osvedčenia alebo iné dôkazy v podobe úradného potvrdenia spôsobilosti udelené po absolvovaní oboch jednotlivých štúdií považuje za rovnocenné príslušný členský štát.

Štúdium musí obsahovať teoretickú a praktickú výuku týkajúcu sa aspoň týchto základných predmetov:

- experimentálna fyzika,
- všeobecná a anorganická chémia
- organická chémia,
- analytická chémia,
- farmaceutická chémia, vrátane analýzy liekov,
- všeobecná a aplikovaná biochémia (lekárska),
- fyziológia,
- mikrobiológia,
- farmakológia,
- farmaceutické technológie,
- toxikológia,
- farmakognózia (štúdium zloženia a účinkov účinných zložiek prírodných látok rastlinného a živočíšneho pôvodu).

Výuka týchto predmetov musí byť vyvážená, aby príslušnej osobe umožnila splniť podmienky uvedené v článku 55.

Pokiaľ niektoré diplomy, osvedčenia alebo iné dôkazy v podobe úradného potvrdenia spôsobilosti uvedené v tomto odseku nespĺňajú vyššie stanovené kritériá, príslušný orgán príslušného členského štátu zabezpečí, aby daná osoba predložila dôkaz, že v rámci príslušných predmetov má vedomosti požadované pre výrobu a kontrolu veterinárnych liekov.

3. Osoba s odbornou spôsobilosťou musí mať aspoň dva roky praktických skúseností z oblasti kvalitatívnej analýzy liekov, kvantitatívnej analýzy účinných látok a skúšaní a kontrol potrebných na zabezpečenie kvality veterinárnych liekov z jedného alebo viacerých podnikov, ktoré sú schválenými výrobcami liekov.

Požiadavku na praktické skúsenosti možno znížiť o rok v prípade, že príslušná osoba skončila vysokoškolské vzdelanie trvajúce aspoň päť rokov a o rok a pol v prípade, že príslušná osoba skončila vysokoškolské vzdelanie trvajúce aspoň šesť rokov.

Článok 54

1. Ktokoľvek, kto v ktoromkoľvek členskom štáte vykonával ku dňu, kedy sa smernica 81/851/EHS stala uplatniteľnou, činnosti osoby uvedenej v článku 52 a nespĺňal ustanovenia článku 53,

spĺňa podmienky na to, aby v príslušnom členskom štáte vo vykonávaní daných činností pokračoval.

2. Držiteľ diplomu, osvedčenia alebo iného dôkazu v podobe úradného potvrdenia spôsobilosti udeleného po skončení vysokoškolského štúdia – alebo iného štúdia uznávaného príslušným členským štátom za rovnocenné – vedeckého odboru, ktorý mu umožňuje vykonávať činnosti osoby uvedenej v článku 52 v súlade so zákonmi príslušného štátu, sa môže – ak štúdiom začal pred 9. októbrom 1981 – považovať za odborne spôsobilého vykonávať v danom štáte povinnosti osoby uvedenej v článku 52 za predpokladu, že sa pred 9. októbrom 1991 najmenej po dobu dvoch rokov podieľal v jednom alebo viacerých podnikoch s povolením na výrobu na týchto činnostiach: dohľad nad výrobou a/alebo kvalitatívna a kvantitatívna analýza účinných látok a skúšanie a kontrolovanie potrebné na zabezpečenie kvality veterinárnych liekov na základe priameho oprávnenia osobou uvedenou v článku 52.

Ak príslušná osoba nadobudla praktické skúsenosti uvedené v prvom pododseku pred 9. októbrom 1971, pred začatím vykonávania týchto činností sa od nej vyžaduje jeden rok skúseností navyiac v súlade s podmienkami uvedenými v prvom pododseku.

Článok 55

1. Členské štáty vykonávajú všetky opatrenia potrebné na to, aby osoba s odbornou spôsobilosťou uvedená v článku 52, bez toho, aby bol dotknutý jej vzťah s držiteľom povolenia na výrobu, bola v kontexte postupov uvedených v článku 56, zodpovedná za zabezpečenie toho, že:

- a) každá šarža veterinárnych liekov vyrábaných v danom členskom štáte bola vyrobená a skontrolovaná v súlade so zákonmi platnými v danom členskom štáte a požiadavkami príslušného povolenia na výrobu;
- b) každá výrobná šarža veterinárnych liekov dovezená z tretích krajín prešla v dovážajúcom členskom štáte úplnou kvalitatívnou analýzou, kvantitatívnou analýzou minimálne všetkých účinných látok a všetkými ostatnými skúšaniami alebo kontrolami potrebnými na zabezpečenie kvality veterinárnych liekov v súlade s požiadavkami príslušného povolenia na výrobu.

Šarže, ktoré prešli takýmito kontrolami v ktoromkoľvek členskom štáte, sú od vyššie uvedených kontrol oslobodené, ak sú pri umiestnení do obehu v inom členskom štáte sprevádzané správkami o kontrolách podpísanými príslušnou osobou s odbornou spôsobilosťou.

2. Ak spoločenstvo v prípade veterinárnych liekov dovážaných z tretej krajiny s príslušnou vyvážajúcou krajinou dojednálo zabezpečenie toho, aby výrobca príslušných veterinárnych liekov

dodržoval normy správnej výrobnéj praxe, ktoré sú aspoň rovnocenné s normami stanovenými spoločenstvom a aby sa vo vyvážajúcej krajine vykonávali kontroly uvedené v písm. b) prvého pododseku odseku 1, môže byť príslušná osoba s odbornou spôsobilosťou oslobodená od svojej zodpovednosti za vykonávanie týchto kontrol.

3. Osoba s odbornou spôsobilosťou vo všetkých prípadoch a najmä pri uvoľňovaní veterinárnych liekov na predaj osvedčuje v registri alebo rovnocennom dokumente, ktorý bol pre príslušný účel stanovený, že každá výrobná šarža spĺňa ustanovenia tohto článku; príslušný register alebo rovnocenný dokument sa aktualizuje súčasne s vykonávaním úkonov a zostáva k dispozícii zástupcom príslušného orgánu po dobu uvedenú v príslušných ustanoveniach daného členského štátu, v každom prípade však najmenej po dobu piatich rokov.

Článok 56

Členské štáty zabezpečia plnenie povinností osôb s odbornou spôsobilosťou uvedených v článku 52, buď prostredníctvom vhodných správnych opatrení alebo tým, že stanovia, aby sa na tieto osoby vzťahoval kódex profesionálnej etiky.

Členské štáty môžu po začatí správneho alebo disciplinárneho konania voči takejto osobe z dôvodu neplnenia jej povinností dočasne pozastaviť platnosť jej oprávnenia vykonávať príslušné činnosti.

Článok 57

Ustanovenia tejto hlavy sa vzťahujú na homeopatické veterinárne lieky.

HLAVA V

OZNAČOVANIE A PRIBALENÝ LETÁK

Článok 58

1. Na vnútorných i vonkajších obaloch liekov musia byť čitateľne uvedené nasledovné informácie, zodpovedajúce podrobnostiam a dokumentom odovzdaným v súlade s článkom 12 a 13 ods. 1 a schválené príslušnými orgánmi:

- a) Názov príslušného veterinárneho lieku, ktorým môže byť značka výrobku alebo generický názov sprevádzaný obchodnou značkou alebo názvom výrobcu, alebo vedecký názov alebo vzorec, s alebo bez obchodnej značky, alebo názov výrobcu.

Ak je zvláštny názov lieku obsahujúceho iba jednu účinnú látku značkou výrobku, tento názov musí byť čitateľne sprevádzaný medzinárodným generickým názvom odporúčaným Svetovou zdravotníckou organizáciou, ak taký názov existuje a, ak nie, zvyčajným generickým názvom;

- b) Informácia o účinných látkach z hľadiska kvalitatívneho a kvantitatívneho zloženia v jednotlivej dávke a v závislosti od spôsobu podania, v objemových alebo hmotnostných jednotkách, používajúc medzinárodné generické názvy odporúčané Svetovou zdravotníckou organizáciou, ak také názvy existujú a, ak nie, zvyčajnými generickými názvami;
- c) Číslo výrobnej šarže;
- d) Číslo povolenia na výrobu;
- e) Meno alebo obchodný názov a adresa trvalého bydliska alebo registrované sídlo držiteľa povolenia na výrobu a, ak sa odlišujú, výrobcu;
- f) Živočíšny druh, pre ktorý je príslušný veterinárny liek určený; spôsob a cesta podávania lieku;
- g) V prípade veterinárnych liekov podávaných zvieratám, z ktorých sa vyrábajú potraviny, ochranná lehota, i keď je nulová.
- h) Nešifrovaný dátum expirácie;
- i) Osobitné upozornenia na opatrnosť pri skladovaní, ak existujú;
- j) Osobitné upozornenia na opatrnosť pri likvidácii nepoužitých liekov alebo odpadov z nich vzniknutých, ak existujú ;
- k) Podrobnosti, ktorých uvedenie je požadované podľa článku 26 ods. 1, ak existujú;
- l) Označenie „Len pre zvieratá“.

2. Označenie liekovej formy a hmotnostného alebo objemového obsahu alebo počtu jednotlivých dávok sa vyžaduje iba na vonkajšom obale.

3. Na podrobnosti stanovené v odseku 1 písm. b) sa vzťahujú ustanovenia časti 1, A prílohy I v rozsahu, v ktorom sa týkajú kvalitatívneho a kvantitatívneho zloženia liekov z hľadiska účinných látok.

4. Podrobnosti uvedené v odseku 1 písm. f) až l) sa uvádzajú na vonkajšom obale a vnútornom obale liekov v jazyku alebo jazykoch krajiny, v ktorej sa uvádzajú do obehu.

Článok 59

1. Podrobnosti uvedené v prvom odseku článku 58 ods. 1 musia byť v prípade ampúl uvedené na vonkajšom obale. Na vnútornom obale však musia byť uvedené iba tieto podrobnosti:

- názov veterinárneho lieku,
- množstvo účinných látok,
- cesta podania,
- číslo výrobnej šarže,
- dátum expirácie,
- označenie „Len pre zvieratá“.

2. V prípade malých vnútorných obalov obsahujúcich jednu dávku, iných než ampule, na ktorých nie je možné uviesť podrobnosti uvedené v odseku 1, sa požiadavky článku 58 ods. 1, 2 a 3 vzťahujú iba na vonkajší obal.

3. Podrobnosti uvedené v tretej a šiestej pomlčke odseku 1 sa uvádzajú na vonkajšom obale a vnútornom obale liekov v jazyku alebo jazykoch krajiny, v ktorej sa uvádzajú do obehu.

Článok 60

Ak vonkajší obal lieku neexistuje, všetky podrobnosti, ktoré by mali byť na takomto obale uvedené podľa článkov 58 a 59, musia byť uvedené na vnútornom obale.

Článok 61

1. Pridávanie pribalených letákov do balení veterinárnych liekov je povinné, pokiaľ nie je možné uviesť všetky informácie požadované týmto článkom na vnútornom a vonkajšom obale. Členské štáty vykonávajú všetky vhodné opatrenia potrebné na zabezpečenie toho, aby sa leták týkal výhradne toho veterinárneho lieku, ku ktorému sa prikladá. Leták musí byť v úradnom jazyku alebo jazykoch členského štátu, v ktorom sa príslušný liek predáva.

2. Pribalený leták musí obsahovať aspoň nasledovné informácie, zodpovedajúce podrobnostiam a dokumentom odovzdaným v súlade s článkom 12 a 13 ods. 1 a schválené príslušnými orgánmi:

- a) meno alebo obchodný názov a adresa trvalého bydliska alebo registrované sídlo držiteľa povolenia na výrobu a, ak sa odlišujú, výrobcu;
- b) názov príslušného veterinárneho lieku a informácie o účinných látkach, ktoré obsahuje, vyjadrené kvantitatívne a kvalitatívne;

Ak existujú, vždy sa používajú medzinárodné generické názvy odporúčané Svetovou zdravotníckou organizáciou;

c) terapeutické indikácie;

d) kontraindikácie a nežiaduce účinky v rozsahu, v ktorom sú tieto údaje potrebné pre používanie daného veterinárneho lieku;

- e) živočíšny druh, pre ktorý je príslušný veterinárny liek určený, dávkovanie pre každý druh, spôsob a cesta podávania lieku a, ak sú potrebné, rady týkajúce sa správneho podávania lieku;
- f) v prípade veterinárnych liekov podávaných zvieratám, z ktorých sa vyrábajú potraviny, ochranná lehota, i keď je nulová;
- g) osobitné upozornenia na opatrnosť pri skladovaní, ak existujú;
- h) podrobnosti, ktorých uvedenie je požadované podľa článku 26 ods. 1, ak existujú;
- i) osobitné upozornenia na opatrnosť pri likvidácii nepoužitých liekov alebo odpadov z nich vzniknutých, ak existujú.

3. Podrobnosti uvedené v odseku 1 sa uvádzajú v jazyku alebo jazykoch členského štátu, v ktorom sa príslušný liek predáva. Ostatné informácie musia byť od týchto podrobností jasne oddelené.

Článok 62

Ak príslušná osoba porušuje ustanovenia tejto hlavy a úradné oznámenie, ktoré jej bolo adresované bolo neúčinné, príslušné orgány príslušných členských štátov môžu pozastaviť platnosť povolenia uvádzať na trh alebo povolenie odobrať.

Článok 63

Ustanovenia tejto hlavy nemajú vplyv na požiadavky členských štátov týkajúce sa podmienok dodávania liekov ľuďom, uvádzania cien na liekoch pre veterinárne použitie a práv priemyselného vlastníctva.

Článok 64

1. Bez toho, aby bol dotknutý odsek 2, sa homeopatické veterinárne lieky označujú v súlade s ustanoveniami tejto hlavy a identifikujú sa uvedením čitateľného označenia „homeopatický veterinárny liek“.

2. Okrem zreteľného uvedenia označenia „homeopatický veterinárny liek bez schválených terapeutických indikácií“ musí označenie a, kde je to vhodné, i pribalený leták homeopatických veterinárnych liekov uvedených v článku 17 ods. 1 obsahovať výhradne nasledovné informácie:

- vedecký názov homeopatického základu alebo základov spolu so stupňom riedenia, používajúc symboly príslušného liekopisu použitého v súlade s bodom 8 článku 1,
- názov a adresa držiteľa povolenia na výrobu a, kde je to vhodné, výrobcu,

- spôsob podania a, ak je to potrebné, cesta podania,
- nešifrovaný dátum expirácie (mesiac, rok),
- lieková forma,
- obsah obchodnej úpravy,
- osobitné upozornenia na opatrnosť pri skladovaní, ak existujú,
- cieľové živočíšne druhy,
- osobitné upozornenie týkajúce sa príslušného lieku, ak je potrebné,
- číslo výrobnej šarže,
- registračné číslo.

HLAVA VI

VLASTNÍCTVO, VEĽKODISTRIBÚCIA A VÝDAJ VETERINÁRNYCH LIEKOV

Článok 65

1. Členské štáty vykonajú všetky vhodné opatrenia na zabezpečenie toho, aby veľkodistribúcia veterinárnych liekov podliehala vlastníctvu povolenia a aby čas potrebný na konanie vo veci udelenia tohto povolenia neprekračoval 90 dní od dátumu, kedy bola príslušnému orgánu doručená príslušná žiadosť.

Členské štáty môžu z definície veľkodistribúcie vylúčiť dodávky malých množstiev veterinárnych liekov jedného maloobchodníka druhému.

2. Žiadateľ povolenia o distribúciu liekov s cieľom vydania tohto povolenia musí mať k dispozícii personál s technickou spôsobilosťou a vhodné a dostatočné priestory zodpovedajúce podmienkam stanoveným príslušným členským štátom pre skladovanie a manipuláciu s veterinárnymi liekmi.

3. Majiteľ povolenia na distribúciu je povinný viesť podrobné záznamy. Pre každú transakciu prijatia alebo dodávky liekov musí zaznamenať nasledovné informácie:

- a) dátum;
- b) presná identifikácia príslušného veterinárneho lieku;
- c) číslo výrobnej dávky, dátum expirácie;
- d) prijaté alebo dodané množstvo;
- e) názov a adresa dodávateľa alebo príjemcu.

Aspoň raz ročne sa musí vykonať podrobný audit, ktorým sa porovnávajú prijaté a dodané zásoby liekov so zásobami, ktoré sa momentálne nachádzajú na sklade, pričom sa zaznamenávajú akékoľvek nezrovnalosti.

Tieto záznamy musia byť k dispozícii príslušným orgánom s cieľom ich kontroly po dobu aspoň troch rokov.

4. Členské štáty vykonávajú všetky vhodné opatrenia na zabezpečenie toho, aby veľkoobchodníci dodávali veterinárne lieky výhradne osobám s povolením vykonávať maloobchodné činnosti v súlade s článkom 66, alebo iným osobám, ktoré majú zo zákona povolené prijímať veterinárne lieky od veľkoobchodníkov.

Článok 66

1. Členské štáty vykonávajú všetky vhodné opatrenia na zabezpečenie toho, aby maloobchodné dodávky veterinárnych liekov vykonávali výhradne osoby, ktoré majú vykonávanie takýchto operácií povolené právnymi predpismi príslušného členského štátu.

2. Ktokoľvek, kto má podľa odseku 1 povolené predávať veterinárne lieky, je povinný viesť podrobné záznamy. Pre každú transakciu prijatia alebo dodávky liekov musí zaznamenať nasledovné informácie:

- a) dátum;
- b) presná identifikácia príslušného veterinárneho lieku;
- c) číslo výrobnej dávky;
- d) prijaté alebo dodané množstvo;
- e) názov a adresa dodávateľa alebo príjemcu;
- f) kde je to vhodné, meno a adresa predpisujúceho veterinára a kópia predpisu.

Aspoň raz ročne sa musí vykonať podrobný audit, ktorým sa porovnajú prijaté a dodané zásoby liekov so zásobami, ktoré sa momentálne nachádzajú na sklade, pričom sa zaznamenajú akékoľvek nezrovnalosti.

Tieto záznamy musia byť k dispozícii príslušným orgánom s cieľom ich kontroly po dobu aspoň troch rokov.

3. Členské štáty môžu počet požiadaviek na podrobnú dokumentáciu transakcií uvedených v odseku 2 obmedziť. Tieto požiadavky sa však uplatňujú vždy, keď ide o veterinárne lieky určené na podávanie zvieratám, z ktorých sa vyrábajú potraviny a ktoré sú k dispozícii iba na predpis veterinára, alebo lieky, pri ktorých je nutné dodržiavať ochrannú lehotu.

4. Členské štáty najneskôr do 1. januára 1992 oznámia Komisii zoznam veterinárnych liekov, ktoré sú k dispozícii bez predpisu.

Komisia po preskúmaní oznamov od členských štátov stanoví, či majú byť navrhnuté vhodné opatrenia na vypracovanie zoznamu spoločenstva takýchto liekov.

Článok 67

Bez toho, aby boli dotknuté prísnejšie pravidlá spoločenstva alebo vnútroštátne pravidlá týkajúce sa výdaja veterinárnych liekov a ochrany zdravia ľudí a zvierat, je pre výdaj nasledovných veterinárnych liekov ľuďom, povinné predloženie predpisu:

- a) výrobky, ktorých dodávky alebo používanie podlieha úradným obmedzeniam, ako napríklad:
 - obmedzenia vyplývajúce zo zavedenia relevantných dohovorov Spojených národov o omamných a psychotropných látkach,
 - obmedzenia používania veterinárnych liekov vyplývajúce z práva spoločenstva;
- b) výrobky, pri ktorých musí veterinárny lekár vykonať osobitné bezpečnostné opatrenia, aby zabránil akémukoľvek zbytočnému riziku ohrozenia:
 - cieľových živočíšnych druhov,
 - osoby podávajúcej príslušné výrobky zvieratú,
 - spotrebiteľa potravín získaných z ošetrovaného zvierata,
 - životného prostredia;
- c) výrobky určené na liečenie alebo patologické procesy, ktoré si najprv vyžadujú presné stanovenie diagnózy, alebo ktorých použitie môže mať následky, ktoré sťažujú alebo narušujú následné diagnostické alebo terapeutické opatrenia;
- d) lieky pripravované v lekární podľa predpisu pre jednotlivé zvieratá (magistraliter).

Predpis je navyše povinný aj v prípade nových veterinárnych liekov, ktoré obsahujú akúkoľvek účinnú látku, ktorej používanie vo veterinárnych liekoch bolo schválené pred menej než piatimi rokmi, pokiaľ, so zreteľom na informácie a podrobnosti predložené žiadateľom, alebo na základe skúseností získaných počas praktického používania príslušného veterinárneho lieku, príslušné orgány nie sú presvedčené o tom, že sa na príslušný liek nevzťahujú žiadne z kritérií uvedených v písm. a) až d).

Článok 68

1. Členské štáty vykonávajú všetky opatrenia potrebné na zabezpečenie toho, aby veterinárne lieky alebo látky, ktoré možno použiť ako veterinárne lieky, ktoré majú anabolické, protiinfekčné, protiparazitické, protizápalové, hormonálne alebo psychotropné vlastnosti, mohli držať alebo zaobchádzať s nimi výhradne osoby, ktoré sú na to oprávnené platnými vnútroštátnymi právnymi predpismi.

2. Členské štáty vedú register výrobcov a predajcov, ktorí majú povolené držať účinné látky, ktoré možno použiť pri príprave veterinárnych liekov s vlastnosťami uvedenými v odseku 1. Tieto osoby musia viesť podrobné záznamy o transakciách s látkami,

ktoré možno použiť pri príprave veterinárnych liekov a uchovávať tieto záznamy k dispozícii pre príslušné orgány s cieľom ich kontroly po dobu najmenej troch rokov.

3. Akékoľvek zmeny alebo doplnenia zoznamu látok uvedených v odseku 1 sa prijímu v súlade s postupom uvedeným v článku 89 ods. 2

Článok 69

Členské štáty zabezpečia, aby vlastníci alebo chovatelia zvierat, z ktorých sa vyrábajú potraviny, boli schopní predložiť dôkaz o zakúpení, držaní a podávaní veterinárnych liekov obsahujúcich látky uvedené v článku 68; Členské štáty môžu rozšíriť rozsah platnosti tejto povinnosti aj na ostatné veterinárne lieky.

Členské štáty môžu vyžadovať najmä udržiavanie záznamov obsahujúcich aspoň tieto informácie:

- a) dátum;
- b) názov príslušného veterinárneho lieku;
- c) množstvo;
- d) názov a adresa dodávateľa lieku;
- e) identifikácia ošetrovaných zvierat.

Článok 70

Členské štáty napriek článkom 9 a 67 zabezpečia, aby si veterinárni lekári poskytujúci služby v inom členskom štáte, mohli so sebou zobrať a podávať zvieratám malé množstvá vopred pripravených veterinárnych liekov, ktoré neprekračujú dennú potrebu, s výnimkou imunologických veterinárnych liekov, ktorých používanie nie je v členskom štáte, v ktorom sa služby poskytujú (ďalej iba „hostiteľský členský štát“) povolené, za predpokladu, že sú splnené tieto podmienky:

- a) príslušné orgány členského štátu, v ktorom má príslušný veterinárny lekár sídlo, vydali povolenie na uvedenie príslušného výrobku na trh uvedené v článkoch 5, 7 a 8;
- b) príslušné veterinárne lieky veterinárny lekár prepraví v pôvodnom balení výrobcu;
- c) príslušné veterinárne lieky určené na podanie zvieratám, z ktorých sa vyrábajú potraviny, majú z hľadiska účinných látok to isté kvalitatívne a kvantitatívne zloženie ako lieky povolené v súlade s článkami 5, 7 a 8 v hostiteľskom členskom štáte;
- d) veterinárny lekár poskytujúci služby v inom členskom štáte sa oboznámi so správnou veterinárnou praxou uplatňovanou v príslušnom členskom štáte a zabezpečí, aby bola dodržaná ochranná lehota uvedená na označení daného veterinárneho lieku, s výnimkou prípadov, kedy od neho možno rozumne očakávať, že by mal vedieť, že dodržiavanie uvedenej správnej veterinárnej praxe si vyžaduje uvedenie dlhšej ochrannej lehoty;

- e) veterinárny lekár nesmie vlastníkovi alebo chovateľovi zvierat liečených v hostiteľskom členskom štáte poskytnúť žiadne veterinárne lieky, pokiaľ to nedovoľujú pravidlá daného hostiteľského štátu; v takom prípade však musí pre zvieratá, ktoré spadajú pod jeho opateru, poskytnúť iba minimálne množstvá veterinárnych liekov potrebných na dokončenie daného prípadu liečenia príslušných zvierat;
- f) veterinárny lekár je povinný viesť podrobné záznamy o liečených zvieratách, diagnózach, podaných veterinárnych liekoch, podaných dávkach, trvaní liečenia a uplatnenej ochrannej lehote. Tieto záznamy musia byť k dispozícii príslušným orgánom hostiteľského členského štátu s cieľom kontroly najmenej po dobu troch rokov.
- g) celková škála a množstvo veterinárnych liekov, ktoré má veterinárny lekár pri sebe, nesmie presahovať škálu a množstvo, ktoré je všeobecne potrebné pre jednodňové potreby správnej veterinárnej praxe.

Článok 71

1. V prípade neexistencie osobitných právnych predpisov spoločenstva týkajúcich sa používania imunologických veterinárnych prípravkov s cieľom ozdravovania alebo zvládania chorôb zvierat môže ktorýkoľvek členský štát, v súlade so svojimi vnútroštátnymi právnymi predpismi, zakázať výrobu, dovoz, držanie, predaj, dodávanie a/alebo používanie imunologických veterinárnych prípravkov na časti svojho územia alebo celom území, ak sa zistí, že:

- a) podávanie príslušného lieku zvieratám bude narúšať výkon národného programu diagnostiky, ozdravovania alebo zvládania chorôb zvierat, alebo spôsobí ťažkosti pri osvedčovaní neprítomnosti kontaminácie živých zvierat alebo potravín získaných z liečených zvierat;
- b) choroba, proti ktorej príslušný výrobok vyvoláva imunitu, sa na príslušnom území nevyskytuje vo veľkom rozsahu.

2. Príslušné orgány členských štátov informujú Komisiu o všetkých prípadoch uplatnenia ustanovení odseku 1.

HLAVA VII

DOHLAD NAD BEZPEČNOSŤOU LIEKOV

Článok 72

1. Členské štáty vykonávajú všetky vhodné opatrenia, aby podporili oznamovanie nežiaducich účinkov veterinárnych liekov príslušným orgánom.

2. Členské štáty môžu pre veterinárnych lekárov a iných pracovníkov v zdravotníctve stanoviť osobitné požiadavky týkajúce sa oznamovania podozrení na závažné alebo neočakávané nežiaduce účinky a nežiaduce účinky na ľudí, najmä ak je takéto oznamovanie súčasťou podmienok pre udelenie povolenia uvádzať na trh.

Článok 73

Aby sa zabezpečilo prijatie vhodných regulačných rozhodnutí týkajúcich sa veterinárnych liekov povolených v spoločenstve, berúc pritom zreteľ na získané informácie o podozreniach na nežiaduce účinky veterinárnych liekov pri bežných podmienkach používania, členské štáty zriadia systém dohľadu nad veterinárnymi liekmi. Tento systém sa bude používať na zber informácií užitočných pre dohľad nad veterinárnymi liekmi, najmä z hľadiska nežiaducich účinkov na zvieratá a ľudí spojených s používaním veterinárnych liekov a vedecké vyhodnocovanie takýchto informácií.

Takéto informácie sa porovnávajú s dostupnými údajmi o predaji a predpisovaní veterinárnych liekov.

V rámci tohto systému sa taktiež prihliada na akékoľvek dostupné informácie týkajúce sa nevhodného predpokladaného účinku, nesprávneho používania, skúmania správnosti ochranných lehôt a možných environmentálnych problémov vyplývajúcich z používania veterinárnych liekov, interpretovaných v súlade s pokynmi Komisie uvedenými v článku 77 ods. 1, ktoré môžu mať dopad na hodnotenie ich prínosov a rizík.

Článok 74

Držiteľ povolenia uvádzať na trh musí mať neustále a nepretržite k dispozícii osobu s vhodnou odbornou spôsobilosťou, zodpovednú za dohľad nad bezpečnosťou liekov.

Táto osoba s príslušnou odbornou spôsobilosťou je zodpovedná za:

- a) zriadenie a udržiavanie systému, ktorý zabezpečuje, aby informácie o všetkých podozreniach na nežiaduce účinky, ktoré sa oznámia personálu spoločnosti, vrátane jej predstaviteľov, sa zozberajú a roztriedia tak, aby k nim bol vytvorený prístup z aspoň jedného bodu v spoločenstve;
- b) prípravu správ uvedených v článku 75 pre príslušné orgány v takej podobe, ktorú stanovujú dané orgány, v súlade s pokynmi uvedenými v článku 77 ods. 1;
- c) zabezpečenie toho, aby bolo úplne a bezodkladne vyhovievané akékoľvek žiadosti príslušných orgánov o poskytnutie dodatočných informácií potrebných pre vyhodnotenie prínosov a rizík spojených s akýmkoľvek veterinárnym liekom, vrátane

poskytnutia informácií o objeme predaja alebo počte predpisov príslušného veterinárneho lieku;

- d) poskytovanie príslušným orgánom akýchkoľvek iných informácií potrebných pre vyhodnotenie prínosov a rizík spojených s akýmkoľvek veterinárnym liekom, vrátane vhodných informácií o štúdiách dohľadu nad liekmi po ich uvedení do obehu.

Článok 75

1. Držiteľ povolenia uvádzať na trh je povinný udržiavať podrobné záznamy o všetkých podozreniach na nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli buď v spoločenstve, alebo akejkol'vek tretej krajine.

2. Držiteľ povolenia uvádzať na trh je povinný zaznamenávať a bezodkladne oznamovať všetky podozrenia na závažné nežiaduce účinky a nežiaduce účinky na ľudí spojené s používaním veterinárnych liekov v prípadoch, kedy možno rozumne predpokladať že o nich vie, alebo kedy bol na ne upozornený, príslušnému orgánu členského štátu, na území ktorého prípad nastal, najneskôr však do 15 kalendárnych dní od obdržania príslušnej informácie.

3. Držiteľ povolenia uvádzať na trh je povinný zabezpečiť, aby sa podozrenia na závažné a neočakávané nežiaduce účinky a nežiaduce účinky na ľudí, ktoré sa vyskytli na území ktorejkoľvek tretej krajiny, bezodkladne, najneskôr však do 15 kalendárnych dní od obdržania príslušnej informácie, oznamovali v súlade s pokynmi uvedenými v článku 77 ods. 1 tak, aby boli k dispozícii agentúre a príslušným orgánom členského štátu(ov), v ktorých je príslušný veterinárny liek povolený.

4. Držiteľ povolenia uvádzať na trh je navyše povinný zabezpečiť v prípade veterinárnych liekov, na ktoré sa vzťahuje smernica 87/22/EHS, alebo ktoré požívajú výhody vyplývajúce z postupov vzájomného uznávania podľa článkov 21, 22 a 32 ods. 4 tejto smernice a veterinárnych liekov, pre ktoré sa použil odkaz na články 36, 37 a 38 tejto smernice, aby sa všetky podozrenia na závažné a neočakávané nežiaduce účinky a nežiaduce účinky na ľudí, ktoré sa vyskytli v spoločenstve, oznamovali v takej podobe a v intervaloch, ktoré sa dohodnú s referenčným členským štátom alebo príslušným orgánom vymenovaným referenčným členským štátom, tak, aby ich mal príslušný referenčný štát k dispozícii.

5. Pokiaľ ako súčasť udelenia povolenia neboli stanovené iné požiadavky, záznamy všetkých nežiaducich účinkov sa odovzdávajú príslušným orgánom v podobe pravidelnej aktualizovanej správy o bezpečnosti, buď bezodkladne na požiadanie alebo nasledovne: každých šesť mesiacov počas prvých dvoch rokov po vydaní povolenia, každý rok počas nasledujúcich dvoch rokov a v rovnakých intervaloch po prvom obnovení platnosti povolenia. Následne sa pravidelne aktualizované správy o bezpečnosti

odovzdávajú v päťročných intervaloch spolu so žiadosťou o obnovenie povolenia. Súčasťou pravidelných aktualizovaných správ o bezpečnosti musí byť vedecké vyhodnotenie prínosov a rizík spojených s príslušným veterinárnym liekom.

6. Po udelení povolenia uvádzať na trh môže jeho držiteľ požiadať v súlade s postupom stanoveným v nariadení Komisie (ES) č. 541/95 (1), ak tento postup možno uplatniť, o zmenu období uvedených v tomto článku.

Článok 76

1. Agentúra zriadi v spolupráci s členskými štátmi a Komisiou sieť na spracovanie údajov, ktorá zjednoduší výmenu informácií týkajúcich sa dohľadu nad bezpečnosťou liekov predávaných v spoločenstve.

2. Členské štáty, využívajúc sieť predpokladanú v prvom odseku, zabezpečia, aby správy o podozreniach na závažné nežiaduce účinky a nežiaduce účinky na ľudí, v súlade s pokynmi uvedenými v článku 77 ods. 1, ktoré sa vyskytnú na ich príslušnom území, boli bezodkladne sprístupnené agentúre a ostatným členským štátom, najneskôr však do 15 kalendárnych dní od upozornenia na tieto podozrenia.

3. Členské štáty zabezpečia, aby správy o podozreniach na závažné nežiaduce účinky a nežiaduce účinky na ľudí, ktoré sa vyskytnú na ich príslušnom území, boli bezodkladne sprístupnené príslušnému držiteľovi povolenia uvádzať na trh, najneskôr však do 15 kalendárnych dní od upozornenia na tieto podozrenia.

Článok 77

1. Komisia, po porade s agentúrou, členskými štátmi a zainteresovanými stranami, s cieľom zjednodušenia výmeny informácií o dohláde nad bezpečnosťou liekov v spoločenstve, vypracuje metodické pokyny týkajúce sa zberu, overovania a predkladania správ o nežiaducich účinkoch, vrátane technických požiadaviek na elektronickú výmenu informácií o dohláde nad bezpečnosťou veterinárnych liekov v súlade s medzinárodne dohodnutou terminológiou.

Tieto metodické pokyny sa uverejnia v zväzku 9 Pravidiel riadiacich lieky v Európskom spoločenstve, berúc zreteľ na medzinárodnú harmonizáciu v oblasti dohľadu nad bezpečnosťou liekov.

2. Príslušné orgány a majiteľ povolenia uvádzať na trh interpretujú definície uvedené v bodoch 10 až 16 článku 1 a zásady uvedené v tejto hlave odkazom na podrobné metodické pokyny uvedené v odseku 1.

Článok 78

1. Ak ktorýkoľvek členský štát na základe vyhodnotenia údajov o dohláde nad bezpečnosťou veterinárnych liekov usúdi, že

(1) Ú. v. ES L 55, 11. 3. 1995, s. 7. Nariadenie zmenené a doplnené nariadením (ES) č. 1146/98 (Ú. v. ES L 159, 3. 6. 1998, s. 31).

akékoľvek povolenie uvádzať na trh by sa malo odobrať, pozastaviť jeho platnosť, alebo pozmeniť tak, aby sa obmedzili indikácie príslušného veterinárneho lieku alebo jeho dostupnosť, zmenilo dávkovanie, pridala kontraindikácia alebo nové preventívne opatrenie, bezodkladne to oznámi agentúre, členským štátom a majiteľovi povolenia uvádzať na trh.

2. V naliehavých prípadoch môže príslušný členský štát pozastaviť platnosť povolenia uvádzať na trh akýkoľvek veterinárny liek za predpokladu, že najneskôr nasledujúci pracovný deň to oznámi agentúre, Komisii a ostatným členským štátom.

Článok 79

Akékoľvek zmeny alebo doplnenia, ktoré môžu byť potrebné pre aktualizáciu ustanovení článkov 72 až 78 vzhľadom na vedecký alebo technický pokrok sa prijímajú v súlade s postupom uvedeným v článku 89 ods. 2

HLAVA VIII

DOHLAD A SANKCIE

Článok 80

1. Príslušný orgán príslušného členského štátu prostredníctvom opakovaných kontrol zabezpečuje, aby sa zákonné požiadavky týkajúce sa veterinárnych liekov dodržiavali.

Takéto kontroly vykonávajú splnomocnení zástupcovia príslušného orgánu, ktorí sú oprávnení:

- kontrolovať výrobné alebo obchodné podniky a akékoľvek laboratóriá, ktorým držiteľ povolenia na výrobu zveril výkon kontrolných skúšaní podľa článku 24;
- odoberať vzorky;
- skúmať akékoľvek dokumenty týkajúce sa predmetu kontroly v súlade so súčasnými ustanoveniami členských štátov účinnými od 9. októbra 1981, ktoré vo vzťahu k popisu výrobných metód tieto právomoci obmedzujú.

2. Členské štáty vykonávajú všetky vhodné opatrenia na zabezpečenie toho, aby boli výrobné procesy používané pri výrobe imunologických veterinárnych prípravkov uznané za platné vo svojej úplnosti a zabezpečila sa rovnorodosť v rámci jednotlivých šarží.

3. Úradníci zastupujúci príslušný úrad sú povinní po každej kontrole uvedenej v prvom odseku podať správu o tom, či výrobca dodržiava zásady a metodické pokyny správnej výrobných praxe uvedenej v článku 51. Obsah týchto správ sa oznámi kontrolovanému výrobcovi.

Článok 81

1. Členské štáty vykonajú všetky vhodné opatrenia na zabezpečenie toho, aby majiteľ povolenia uvádzať na trh a, kde je to vhodné, aj majiteľ povolenia na výrobu, predložili v súlade s postupmi stanovenými pre potreby povolenia uvádzať na trh dôkaz o kontrolných skúšaní vykonaných pre príslušný veterinárny liek a/alebo zložky a medziprodukty výrobného procesu.

2. Členské štáty môžu pre potreby vykonania odseku 1 vyžadovať od majiteľa povolenia uvádzať na trh imunologických veterinárnych prípravkov, aby príslušným orgánom odovzdal kópie všetkých správ o kontrolách podpísané osobou s odbornou spôsobilosťou podľa článku 53.

Majiteľ povolenia uvádzať na trh imunologických veterinárnych prípravkov zabezpečí, aby mal až do dátumu expirácie na sklade primerané množstvo reprezentatívnych vzoriek z každej šarže veterinárnych liekov a na požiadanie ich bezodkladne poskytne príslušným orgánom.

Článok 82

1. Ktorýkoľvek členský štát môže, ak to považuje za potrebné, požiadať majiteľa povolenia uvádzať na trh imunologických prípravkov, aby pred uvedením do obehu odovzdal vzorky z objemu šarží a/alebo lieku s cieľom ich kontroly v štátnom laboratóriu alebo štátom schválenom laboratóriu.

V prípade šarže, ktorá bola vyrobená v inom členskom štáte a je kontrolovaná príslušným orgánom iného členského štátu a vyhlásená za šaržu, ktorá spĺňa vnútroštátne predpisy, možno takúto kontrolu vykonať výhradne po preskúmaní správ o kontrole príslušnej šarže, po informovaní Komisie a ak to opodstatňuje rozdiel vo veterinárnych podmienkach príslušných dvoch členských štátov.

2. Členské štáty zabezpečia, aby bola akákoľvek takáto kontrola ukončená do 60 dní od doručenia vzoriek, s výnimkou prípadov, kedy bolo Komisii oznámené, že na ukončenie analýz je potrebná dlhšia doba. Majiteľovi povolenia uvádzať na trh sa výsledky kontroly oznámi v rovnakej lehote.

3. Členské štáty najneskôr do 1. januára 1992 oznámia Komisii imunologické veterinárne prípravky, ktorých umiestnenie do obehu podlieha povinným úradným kontrolám.

Článok 83

1. Príslušné orgány členských štátov pozastavia platnosť povolenia uvádzať na trh alebo ho odoberú, ak je zrejmé, že:

- a) príslušný veterinárny liek sa za podmienok používania uvedených v čase žiadosti o povolenie alebo neskôr preukázal byť škodlivým;
- b) príslušný veterinárny liek nemá žiadne liečivé účinky na živočíšny druh, pre ktorý je určený;
- c) jeho kvalitatívne a kvantitatívne zloženie nezodpovedá uvedeným údajom;
- d) odporúčaná ochranná lehota nepostačuje na zabezpečenie toho, aby potraviny získané z príslušného liečeného zvierata neobsahovali reziduá, ktoré môžu predstavovať riziko ohrozenia zdravia spotrebiteľa;
- e) príslušný veterinárny liek sa ponúka na predaj pre použitie, ktoré zakazujú iné ustanovenia spoločenstva;

Príslušné orgány však môžu, do doby stanovenia pravidiel spoločenstva, odmietnuť udeliť povolenie uvádzať na trh akýkoľvek veterinárny liek, ak je to potrebné na ochranu zdravia ľudí, spotrebiteľov alebo zvierat.

- f) informácie uvedené v dokumentoch žiadosti podľa článku 12, 13 ods. 1 a 27 sú nesprávne;
- g) neboli vykonané kontrolné skúšania uvedené v článku 81 ods. 1;
- h) nebola splnená povinnosť uvedená v článku 26 ods. 2;

2. Platnosť povolenia uvádzať na trh možno pozastaviť alebo povolenie odobrať, ak sa zistí, že:

- a) sprievodné podrobnosti žiadosti, tak, ako sú stanovené v článkoch 12 a 13 ods. 1, neboli zmenené a doplnené v súlade s článkom 27 ods. 1 a 5;
- b) príslušným orgánom neboli oznámené akékoľvek nové informácie, tak, ako sú uvedené v článku 27 ods. 3

Článok 84

1. Bez toho, aby bol dotknutý článok 83, vykonajú členské štáty všetky opatrenia potrebné na zabezpečenie toho, aby boli zakázané dodávky akéhokoľvek veterinárneho lieku a aby bol príslušný liek stiahnutý z obehu, ak:

- a) je zrejmé, že príslušný veterinárny liek sa za podmienok používania uvedených v čase žiadosti o povolenie alebo neskôr preukázal škodlivý, v súlade s článkom 27 ods. 5;
- b) veterinárny liek nemá žiadne liečivé účinky na živočíšny druh, pre ktorý je určený;
- c) kvalitatívne a kvantitatívne zloženie veterinárneho lieku nezodpovedá uvedeným údajom;

- d) odporúčaná ochranná lehota nepostačuje na zabezpečenie toho, aby potraviny získané z príslušného liečeného zvierata neobsahovali reziduá, ktoré môžu predstavovať riziko ohrozenia zdravia spotrebiteľa;
- e) neboli vykonané kontrolné skúšania uvedené v článku 81 ods. 1, alebo nebola splnená akákoľvek iná požiadavka alebo povinnosť týkajúca sa poskytnutia povolenia na výrobu uvedená v článku 44 ods. 1

2. Príslušný orgán môže príslušný zákaz dodávok a stiahnutie z obehu obmedziť iba na sporné výrobné šarže.

Článok 85

1. Ak prestane byť plnená ktorákoľvek z požiadaviek uvedených v článku 45, príslušný orgán daného členského štátu pozastaví platnosť príslušného povolenia na výrobu alebo odobrenie príslušného povolenia na výrobu danej kategórie prípravkov alebo všetkých prípravkov.

2. Príslušný orgán ktoréhokolvek členského štátu môže v prípade nedodržovania ustanovení týkajúcich sa výroby alebo dovozov z tretích krajín, okrem opatrení stanovených v článku 84, buď pozastaviť výrobu alebo dovozy veterinárnych liekov z tretích krajín, alebo pozastaviť platnosť príslušného povolenia na výrobu alebo odobrať príslušné povolenie na výrobu danej kategórie prípravkov alebo všetkých prípravkov.

Článok 86

Ustanovenia tejto hlavy sa vzťahujú na homeopatické veterinárne lieky.

Článok 87

Členské štáty vykonajú všetky vhodné opatrenia, aby podporili veterinárnych lekárov a ostatných príslušných odborníkov vo veci oznamovania nežiaducich účinkov veterinárnych liekov príslušným orgánom.

HLAVA IX

STÁLÝ VÝBOR

Článok 88

Akékoľvek zmeny, ktoré sú nevyhnutné pre prispôsobenie prílohy I vedeckému a technickému pokroku sa prijímu v súlade s postupom uvedeným v článku 89 ods. 2

Článok 89

1. Komisii pomáha Stály výbor pre veterinárne lieky pre prispôsobovanie smerníc o odstraňovaní technických prekážok obchodu v sektore veterinárnych liekov technickému pokroku (ďalej iba „stály výbor“).

2. V prípade odkazu na tento odsek sa uplatnia články 5 a 7 rozhodnutia 1999/468/ES, pričom sa prihliada na ustanovenia článku 8 daného rozhodnutia.

3. Stály výbor prijme svoj rokovací poriadok.

HLAVA X

VŠEOBECNÉ USTANOVENIA

Článok 90

Členské štáty vykonajú všetky opatrenia potrebné na zabezpečenie toho, aby si príslušné orgány navzájom vymieňali vhodné informácie, najmä čo sa týka dodržiavania požiadaviek prijatých v súvislosti s výrobnými povoleniami alebo povoleniami umiestňovať lieky do obehu.

Členské štáty, na základe odôvodnenej žiadosti, bezodkladne oznámia príslušným orgánom iného členského štátu správy uvedené v článku 80 ods. 3 Ak členský štát, ktorému boli správy doručené, po ich zvážení usúdi, že nemôže akceptovať závery, ku ktorým dospel príslušný orgán členského štátu, v ktorom bola správa vypracovaná, oznámi príslušným orgánom svoje dôvody a môže požiadať a poskytnutie ďalších informácií. Príslušné členské štáty vyvinú snahu o dosiahnutie dohody. Ak je to potrebné, v prípade závažných rozdielov v stanoviskách, jeden z príslušných členských štátov to oznámi Komisii.

Článok 91

1. Každý členský štát vykoná všetky vhodné opatrenia na zabezpečenie toho, aby agentúra bola bezodkladne informovaná o rozhodnutiach, ktorými sa udelia povolenia uvádzať na trh a všetkých rozhodnutiach, ktorými sa odmietnu alebo odobrujú povolenia uvádzať na trh, zrušia rozhodnutia o odmietnutí alebo odobratí povolení uvádzať na trh, zakážu dodávku akéhokoľvek lieku alebo stiahne príslušný liek z obehu, spolu s dôvodmi, o ktoré sa takéto rozhodnutia opierajú.

2. Majiteľ povolenia uvádzať na trh je povinný bezodkladne oznamovať členským štátom akékoľvek opatrenia, ktoré vykoná s cieľom pozastaviť predaj akéhokoľvek veterinárneho lieku alebo stiahnuť akýkoľvek liek z obehu, spolu s dôvodmi pre takéto opatrenia, ak sa týkajú účinnosti daného veterinárneho lieku alebo ochrany zdravia ľudí. Členské štáty zabezpečia, aby sa takéto informácie dostali do pozornosti agentúry.

3. Členské štáty zabezpečia, aby sa vhodné informácie o tých opatreniach vykonaných v súlade s odsekmi 1 a 2, ktoré môžu mať vplyv na ochranu zdravia v tretích krajinách, bezodkladne dostali do pozornosti príslušných medzinárodných organizácií,

pričom kópiu týchto informácií doručia agentúre.

Článok 92

Členské štáty si navzájom oznamujú všetky informácie potrebné na zaručenie kvality a bezpečnosti homeopatických veterinárnych liekov vyrábaných a predávaných v rámci spoločenstva, najmä informácie uvedené v článkoch 90 a 91.

Článok 93

1. Členské štáty na požiadanie výrobcu alebo vývozcu veterinárnych liekov, alebo orgánov dovážajúcej tretej krajiny, osvedčia, že príslušný výrobca je majiteľom povolenia na výrobu. Členské štáty musia pri vydávaní takýchto osvedčení dodržiavať tieto podmienky:

- a) musia brať zreteľ na smerodajné správne dohodnutia Svetovej zdravotníckej organizácie;
- b) v prípade veterinárnych liekov určených na vývoz, ktoré už sú na ich území povolené, musia poskytnúť súhrn charakteristických vlastností lieku tak, ako bol schválený v súlade s článkom 25, alebo, v prípade jeho neexistencie, rovnocenný dokument.

2. Ak výrobca nie je majiteľom povolenia uvádzať príslušný liek do obehu, musí orgánom zodpovedným za vystavenie osvedčenia uvedeného v prvom odseku poskytnúť prehlásenie vysvetľujúce, prečo takéto povolenie nie je k dispozícii.

Článok 94

Akékoľvek rozhodnutie uvedené v tejto smernici prijaté príslušnými orgánmi členských štátov možno prijať výhradne na základe dôvodov uvedených v tejto smernici a jeho súčasťou musí byť podrobné vysvetlenie dôvodov, na základe ktorých bolo prijaté.

Takéto rozhodnutie sa oznámi zainteresovanej strane súčasne s opravnými prostriedkami, ktoré má daná strana k dispozícii a lehotami pre dané opravné prostriedky.

Každý členský štát uverejňuje povolenia uvádzať na trh a ich zrušenie vo svojom úradnom vestníku.

Článok 95

Členské štáty nesmú povoliť výrobu potravín z testovaných zvierat, pokiaľ spoločenstvo v súlade s ustanoveniami nariadenia (EHS) č. 2377/90 nestanoví maximálne limity reziduí a vhodnú ochrannú lehotu, ktorá zabezpečí, že príslušný maximálny limit nebude v potravinách prekročený.

HLAVA XI

ZÁVEREČNÉ OPATRENIA

Článok 96

Bez toho, aby boli dotknuté povinnosti členských štátov týkajúce sa lehoty pre transpozíciu uvedené v časti B prílohy II, smernice 81/851/EHS, 81/852/EHS, 90/677/EHS a 92/74/EHS uvedené v časti A prílohy II sa rušia.

Odkazy na uvedené zrušené smernice sa chápu ako odkazy na túto smernicu a čítajú sa podľa korelačnej tabuľky uvedenej v prílohe III.

Článok 97

Táto smernica nadobúda účinnosť 20. deň po jej uverejnení v Úradnom vestníku Európskych spoločenstiev.

Článok 98

Táto smernica je adresovaná členským štátom.

V Bruseli 6. novembra 2001

Za Európsky parlament

predsedkyňa

N. FONTAINE

za Radu

predseda

D. REYNERS

PRÍLOHA I

POŽIADAVKY A ANALYTICKÝ PROTOKOL, SKÚŠANIA BEZPEČNOSTI, PREDKLINICKÉ A KLINICKÉ SKÚŠANIA VETERINÁRNYCH LIEKOV

ÚVOD

Údaje a dokumenty sprevádzajúce akúkoľvek žiadosť o povolenie uvádzať na trh podľa článkov 12 a 13 ods. 1 sa predkladajú v súlade s požiadavkami stanovenými v tejto prílohe a prihlasujú na pokyny obsiahnuté v „Oznámení pre žiadateľov o povolenie uvádzať na trh veterinárnych liekov v členských štátoch Európskeho spoločenstva“, uverejnenom Komisiou v *Pravidlách riadiacich lieky v Európskom spoločenstve*, zväzok 9: *Veterinárne lieky*.

Pri vypracovávaní súhrnu dokumentov pre žiadosť o povolenie uvádzať na trh žiadatelia berú zreteľ na metodické pokyny spoločenstva týkajúce sa kvality, bezpečnosti a účinnosti veterinárnych liekov, uverejnené Komisiou v *Pravidlách riadiacich lieky v Európskom spoločenstve*.

Do žiadosti sa začlenia všetky informácie významné z hľadiska hodnotenia príslušného lieku, bez ohľadu na ich priaznivost' alebo nepriaznivost'. Uvedú sa najmä všetky významné údaje týkajúce sa akýchkoľvek nedokončených alebo prerušených skúšaní týkajúcich sa daného veterinárneho lieku. Po vydaní povolenia uvádzať na trh sa navyše bezodkladne doručia príslušnému orgánu akékoľvek informácie, ktoré neboli uvedené v pôvodnej žiadosti, týkajúce sa hodnotenia prínosov/rizík daného lieku.

Členské štáty zabezpečia, aby sa všetky pokusy vykonávané na zvieratách vykonávali v súlade so smernicou Rady 86/609/EHS z 24. novembra 1986 o aproximácii zákonov, iných právnych predpisov a správnych opatrení členských štátov o ochrane zvierat používaných na pokusné a iné vedecké účely ⁽¹⁾.

Ustanovenia hlavy I tejto prílohy sa vzťahujú na veterinárne lieky, iné, než sú imunologické veterinárne prípravky.

Ustanovenia hlavy II tejto prílohy sa vzťahujú na imunologické veterinárne prípravky.

HLAVA I

Požiadavky na veterinárne lieky iné, než sú imunologické veterinárne prípravky

ČASŤ 1

Súhrn dokumentov

A. SPRÁVNE ÚDAJE

Veterinárny liek, ktorý je predmetom žiadosti, musí byť identifikovaný názvom a názvom účinnej látky(ok), spolu s jeho účinnosťou a liekovou formou, spôsobom a cestou podania a popisom jeho konečnej obchodnej úpravy.

Uvádza sa názov a adresa žiadateľa, spolu s názvom a adresou výrobcov a miest podieľajúcich sa na jednotlivých fázach výroby (vrátane výrobcu hotového lieku a výrobcu(ov) účinnej látky(ok)) a, kde je to vhodné, názvom a adresou dovozcú.

Žiadateľ identifikuje počet a názvy jednotlivých zväzkov tvoriacich odovzdanú sprievodnú dokumentáciu žiadosti a určí, ak je to vhodné, aké vzorky odovzdáva.

K správnym údajom sa pripája dokument preukazujúci, že príslušný výrobca má povolenie vyrábať dané veterinárne lieky, tak, ako je to uvedené v článku 44, spolu so zoznamom krajín, v ktorých bolo povolenie už udelené, kópie všetkých prehľadov charakteristických vlastností lieku podľa článku 14, tak, ako ich schválili členské štáty, a zoznam krajín, v ktorých bola odovzdaná žiadosť o udelenie povolenia.

B. PREHLAD CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Žiadateľ navrhne prehľad charakteristických vlastností lieku podľa článku 14 tejto smernice.

(¹) Ú. v. ES L 358, 18. 12. 1986, s. 1.

Žiadateľ navyiac poskytne jednu alebo viacero vzoriek alebo predajných vzoriek obchodnej úpravy príslušného veterinárneho lieku spolu s pribaleným letákom, ak je požadovaný.

C. SPRÁVY ODBORNÍKOV

V súlade s článkom 15 ods. 2 a 3 musí žiadateľ poskytnúť správy odborníkov o analytickej dokumentácii, farmakologicko-toxikologickej dokumentácii, dokumentácii o rezíduách a klinickej dokumentácii.

Každá správa odborníkov musí pozostávať z kritického vyhodnotenia rozličných skúšaní a/alebo pokusov vykonaných v súlade s touto smernicou a poukazovať na všetky údaje významné pre dané vyhodnotenie. Príslušný odborník uvedie svoje stanovisko k tomu, či boli poskytnuté dostatočné záruky týkajúce sa kvality, bezpečnosti a účinnosti daného lieku. Súhrn faktov nepostačuje.

Všetky dôležité údaje sa zhrnú v dodatku k správe odborníka, vždy, keď je to možné, v tabulkách alebo grafickej podobe. Správa odborníka a súhrny musia obsahovať presné krížové odkazy na informácie uvedené v hlavnej dokumentácii.

Každá správa odborníka musí byť vypracovaná osobou s vhodnou odbornou spôsobilosťou a skúsenosťami. Príslušný odborník ju podpíše a označí dátumom, pričom k správe musia byť pripojené stručné informácie o vzdelaní, odborných školeniach a pracovných skúsenostiach daného odborníka. Uvedie sa odborný vzťah odborníka k žiadateľovi.

ČASŤ 2

Analytické skúšania (fyzikálno-chemické, biologické alebo mikrobiologické) veterinárnych liekov, iných, než sú imunologické veterinárne prípravky

Všetky skúšobné postupy musia zodpovedať stavu vedeckého pokroku v danom čase a musí ísť o schválené postupy; žiadateľ musí poskytnúť výsledky schvaľovacích štúdií.

Všetky skúšobné postupy musia byť popísané s dostatočnou presnosťou a podrobnosťou tak, aby ich bolo možné zopakovať v rámci kontrolných skúšaní vykonávaných na požiadanie príslušného orgánu; akékoľvek použité zvláštne zariadenie alebo vybavenie sa dostatočne podrobne popíše, ak je to možné, pripojí sa nákres. Vzorce laboratórných činidiel sa doplnia, ak je to potrebné, spôsobom ich prípravy. V prípade skúšobných postupov uvedených v Európskom liekopise alebo liekopise príslušného členského štátu možno tento popis nahradiť podrobným odkazom na príslušný liekopis.

A. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ÚDAJE O ZLOŽKÁCH

Údaje a dokumenty, ktoré musia sprevádzať žiadosti o povolenie uvádzať na trh podľa článku 12 ods. 3 písm. c), musia byť predkladané v súlade s nasledovnými požiadavkami.

1. Kvalitatívne údaje

Pod pojmom „kvalitatívne údaje“ o všetkých zložkách lieku sa rozumie označenie alebo opis:

- účinnej látky(ok),
- zložky(tek) pomocných látok, bez ohľadu na ich pôvod alebo použité množstvo, vrátane farbív, konzervačných látok, prídavných látok, stabilizátorov, zahusťovacích látok, emulgátorov, chuťových a aromatických látok atď.
- zložiek vonkajšieho obalu liekov – kapsúl, želatínových kapsúl atď. – určených na strávenie alebo iné podanie zvieratám.

Tieto údaje musia byť doplnené akýmikoľvek významnými údajmi týkajúcimi sa obalu a, kde je to vhodné, aj spôsobu jeho uzatvárania, spolu s údajmi o príslušenstve, s ktorým sa liek bude používať alebo podávať a ktoré bude dodané s príslušným liekom.

2. Pod pojmom „zvyčajná terminológia“, ktorá sa má používať pri popise zložiek liekov, sa, napriek uplatňovaniu ostatných ustanovení článku 12 ods. 3 písm. c), rozumie:

- v prípade látok uvedených v Európskom liekopise, alebo, ak tam daná látka nie je uvedená, v národnom liekopise niektorého z členských štátov, hlavný názov uvedený v záhlaví príslušnej monografie spolu s odkazom na príslušný liekopis,

- v prípade iných látok, medzinárodný generický názov odporúčaný Svetovou zdravotníckou organizáciou (SZO/WHO), ktorý môže byť sprevádzaný iným generickým názvom, alebo, ak to nie je možné, presné vedecké označenie; látky bez medzinárodného generického názvu alebo vedeckého označenia sa popisujú vyhlásením o tom, ako a z čoho boli pripravené, doplneným, kde je to vhodné, o akékoľvek ostatné významné údaje,
- v prípade farbív, označenie kódom „E“, priradeným k daným farbivám smernicou Rady 78/25/EHS z 12. decembra 1977 o aproximácii pravidiel členských štátov týkajúcich sa farbív, ktorých používanie v liekoch je povolené⁽¹⁾.

3. Kvantitatívne údaje

- 3.1. Pre uvedenie „kvantitatívnych údajov“ o všetkých účinných látkach liekov je potrebné, v závislosti na danej liekovej forme, uviesť pre každú aktívnu látku hmotnosť alebo počet jednotiek biologickej účinnosti na jednotku dávky alebo jednotku hmotnosti alebo objemu.

Jednotky biologickej účinnosti sa používajú pre látky, ktoré nemožno definovať chemicky. V prípade, že existuje Medzinárodná jednotka biologickej účinnosti definovaná Svetovou zdravotníckou organizáciou, použije sa. Ak nie, jednotky biologickej účinnosti sa vyjadria spôsobom, ktorý zabezpečí jednoznačné informácie o účinnosti daných látok.

Vždy, keď je to možné, uvedie sa biologická účinnosť na jednotku hmotnosti alebo objemu.

Tieto informácie sa doplnia:

- v prípade injekčných prípravkov, hmotnosťou alebo jednotkami biologickej účinnosti každej účinnej látky v obale jednotky, so zreteľom na použiteľný objem lieku, kde je to vhodné, po rekonštitúcii,
 - v prípade liekov, ktoré sa podávajú po kvapkách, hmotnosťou alebo jednotkami biologickej účinnosti každej účinnej látky v takom počte kvapiek, ktorý zodpovedá 1 ml alebo 1 g prípravku,
 - v prípade sirupov, emulzií, prípravkov vo forme granúl a iných liekových formách, ktoré sa podávajú v meraných množstvách, hmotnosťou alebo jednotkami biologickej účinnosti každej účinnej látky na jedno merané množstvo.
- 3.2. Účinné látky vo forme zlúčenín alebo derivátov sa kvantitatívne popisujú prostredníctvom ich celkovej hmotnosti a, ak je to potrebné alebo relevantné, prostredníctvom hmotnosti účinnej jednotky alebo jednotiek molekuly.
- 3.3. V prípade liekov obsahujúcich akúkoľvek účinnú látku, ktorá je prvýkrát predmetom žiadosti o povolenie uvádzať na trh v ktoromkoľvek členskom štáte sa vyhlásenie o kvantitatívnych údajoch účinnej látky, ktorá je soľou alebo hydrátom, systematicky vyjadruje prostredníctvom hmotnosti účinnej jednotky alebo jednotiek v molekule. Kvantitatívne zloženie všetkých následne zaregistrovaných liekov v členských štátoch musí byť v prípade rovnakej účinnej látky vyjadrené rovnakým spôsobom.

4. Vývoj lieku

Predkladá sa vysvetlenie týkajúce sa výberu zloženia, zložiek a obalu a zamýšľaných funkcií pomocných látok v hotovom lieku. Toto vysvetlenie musí byť podporené vedeckými údajmi o vývoji daného lieku. Musí byť uvedené akékoľvek predávkovanie s jeho zdôvodnením.

B. OPIS VÝROBNÉHO POSTUPU

Opis výrobného postupu sprevádzajúci žiadosť o povolenie uvádzať na trh podľa článku 12 ods. 3 písm. d) musí byť vypracovaný spôsobom, ktorý ponúka primeraný prehľad povahy použitých operácií.

Opis musí preto obsahovať aspoň:

- uvedenie rozličných etáp výroby, aby bolo možné posúdiť, či procesy využité v rámci výroby danej liekovej formy mohli spôsobiť nežiaducu zmenu zložiek,
- v prípade nepretržitej výroby, úplné údaje týkajúce sa preventívnych opatrení, ktoré sa vykonali s cieľom zabezpečiť rovnomernosť hotového lieku,
- skutočný výrobný vzorec, s kvantitatívnymi údajmi o všetkých použitých látkach, pričom množstvá pomocných látok sa však v rozsahu, v ktorom je to nevyhnutné vzhľadom na príslušnú liekovú formu, udávajú približne; uvádzajú sa akékoľvek látky, ktoré môžu počas výroby zmiznúť; uvádza sa akékoľvek predávkovanie účinných látok, spolu s jeho zdôvodnením,

⁽¹⁾ Ú. v. ES L 11, 14. 1. 1978, s. 18. Smernica naposledy zmenená a upravená v roku 1985 Akom o pristúpení.

- vyhlásenie o fázach výroby, v ktorých sa vykonáva odber vzoriek s cieľom priebežných kontrolných skúšaní, ak ostatné údaje uvedené v sprievodných dokumentoch žiadosti preukazujú, že takéto skúšania sú pre kontrolu kvality hotového lieku nevyhnutné,
- pokusné štúdie legalizujúce výrobný postup v prípade použitia neštandardných výrobných metód, alebo ak je pre príslušný liek kritické,
- v prípade sterilných liekov, údaje o použitých sterilizačných procesoch a/alebo aseptických postupoch.

C. KONTROLA SUROVÍN

1. Pre potreby tohto odseku sa pod pojmom „suroviny“ rozumejú všetky zložky príslušného lieku a, ak je to potrebné, jeho obalu, tak, ako je to uvedené v bode 1 oddielu A vyššie.

V prípade:

- akejkolvek účinnej látky neuvedenej v Európskom liekopise alebo v liekopise ktoréhokoľvek členského štátu,
- akejkolvek účinnej látky uvedenej v Európskom liekopise alebo v liekopise ktoréhokoľvek členského štátu, pripravenej postupom, pri ktorom je pravdepodobný vznik nečistôt neuvedených v monografii liekopisu a pre ktorú príslušná monografia nespĺňa podmienky na zodpovedajúcu kontrolu jej kvality,

ktorú vyrába osoba iná ako žiadateľ, môže žiadateľ zariadiť, aby podrobný popis výrobného postupu, kontrol počas výroby a schvalovacieho procesu dodal príslušným orgánom priamo výrobca danej účinnej látky. V takomto prípade však výrobca musí poskytnúť žiadateľovi všetky údaje, ktoré môžu byť pre žiadateľa potrebné na to, aby za príslušný liek prevzal zodpovednosť. Výrobca písomne potvrdí žiadateľovi, že zabezpečí rovnorodosť jednotlivých šarží a nebude meniť výrobný postup alebo výrobné parametre bez toho, aby informoval žiadateľa. Dokumenty a údaje týkajúce sa takejto žiadosti o zmenu sa doručia príslušným orgánom.

Údaje a dokumenty sprevádzajúce žiadosť o povolenie uvádzať na trh podľa článku 12 ods. 3 písm. i) a j) a článku 13 ods. 1 musia obsahovať výsledky skúšaní, vrátane analýz šarží, najmä z hľadiska účinných látok, týkajúcich sa kontroly kvality všetkých použitých zložiek. Odovzdávajú sa podľa nasledovných ustanovení.

1.1. Suroviny uvedené v liekopisoch

Na všetky látky uvedené v Európskom liekopise sa vzťahujú monografie uvedené v tomto liekopise.

V prípade iných látok môže každý členský štát pre lieky vyrábané na jeho území vyžadovať dodržiavanie svojho vlastného národného liekopisu.

Zložky, ktoré spĺňajú podmienky Európskeho liekopisu alebo liekopisu niektorého z členských štátov sa považujú za zložky, ktoré dostatočne spĺňajú ustanovenia článku 12 ods. 3 písm. i). V takomto prípade možno popis analytických postupov nahradiť podrobným odkazom na príslušný liekopis.

Ak však bola akákoľvek surovina uvedená v Európskom liekopise alebo v liekopise ktoréhokoľvek členského štátu pripravená postupom, pri ktorom je pravdepodobný vznik nečistôt, ktoré sa neuvádzajú v monografii daného liekopisu, musia sa tieto nečistoty uviesť spolu s ich maximálnymi limitmi odchýlok, ako aj popisom vhodného skúšobného postupu.

Farbivá musia v každom prípade spĺňať požiadavky smernice Rady 78/25/EHS.

Rutinné skúšania vykonávané pre každú šaržu surovín musia byť zhodné so skúšaniami uvedenými v žiadosti o povolenie uvádzať na trh. Ak sa použijú skúšania iné, než tie, ktoré sú uvedené v príslušnom liekopise, musí byť predložený dôkaz o tom, že suroviny spĺňajú požiadavky na kvalitu daného liekopisu.

V prípadoch, kedy špecifikácia uvedená v ktorejkoľvek monografii v Európskom liekopise alebo v národnom liekopise ktoréhokoľvek členského štátu môže byť z hľadiska zabezpečenia kvality danej látky nepostačujúca, môžu príslušné orgány požiadať držiteľa povolenia o vhodnejšie špecifikácie.

Príslušné orgány upovedomia orgány zodpovedné za príslušný liekopis. Majiteľ povolenia oznámi orgánom zodpovedným za príslušný liekopis údaje o údajnej nedostatočnosti a použité dodatočné špecifikácie.

V prípadoch, kedy akákoľvek surovina nie je popísaná v Európskom liekopise ani v liekopise ktoréhokoľvek členského štátu, možno akceptovať súlad s monografiou liekopisu tretej krajiny; v takýchto prípadoch odovzdá žiadateľ kópiu príslušnej monografie, sprevádzanú, kde je to potrebné, legalizáciou skúšobných postupov uvedených v danej monografii a, podľa potreby, prekladom.

1.2. Suroviny neuvedené v liekopise

Zložky, ktoré nie sú uvedené v žiadnom liekopise, sa popisujú vo forme monografie pod týmito záhlaviami:

- a) názov látky, podľa požiadaviek bodu 2 oddielu A, sa doplní akýmikoľvek obchodnými alebo vedeckými synonymami;
- b) definícia látky, vyjadrená vo forme podobnej formám používaným v Európskom liekopise, musí byť sprevádzaná akýmikoľvek nevyhnutnými vysvetľujúcimi dôkazmi, najmä, kde je to vhodné, dôkazmi týkajúcimi sa molekulárnej štruktúry; definícia musí byť sprevádzaná vhodným popisom spôsobu syntézy; ak látka možno popísať iba prostredníctvom ich výrobného postupu, popis musí byť dostatočne podrobný, aby charakterizoval látku, ktorá je stála vzhľadom na jej zložky, ako aj jej účinky;
- c) metódy identifikácie možno popísať vo forme úplných výrobných techník používaných na výrobu danej látky a vo forme skúšaní, ktoré sa majú vykonať ako rutinná záležitosť;
- d) skúšania čistoty sa popisujú vo vzťahu k celkovému množstvu predpokladateľných nečistôt, najmä tých, ktoré môžu mať škodlivý účinok a, ak je to potrebné, tých, ktoré vzhľadom na kombináciu látok, na ktoré sa žiadosť vzťahuje, môžu nežiaduco ovplyvniť stálosť príslušného lieku alebo skresliť výsledky analýz;
- e) v prípade zložených látok rastlinného alebo živočíšneho pôvodu je nutné rozlišovať medzi prípadom, kedy nutnosť chemickej, fyzikálnej alebo biologickej kontroly účinných zložiek spôsobuje viacero farmakologických účinkov a prípadom látok, ktoré obsahujú jednu alebo viacero skupín účinných látok s podobným účinkom, v prípade ktorých možno akceptovať jeden úhrnný skúšobný postup;
- f) pri použití materiálov živočíšneho pôvodu sa popíšu opatrenia na zabezpečenie neprítomnosti potenciálne patogénnych činiteľov;
- g) akékoľvek osobitné preventívne opatrenia, ktoré môžu byť nevyhnutné počas skladovania danej suroviny a, ak je to potrebné, maximálna doba skladovania pred zopakovaním skúšania.

1.3. Fyzikálno-chemické vlastnosti, ktoré môžu ovplyvniť biologickú dostupnosť

V prípade, že biologická dostupnosť daného lieku závisí od nasledovných informácií, tieto musia byť súčasťou všeobecného popisu účinných látok, bez ohľadu na to, či sú dané látky uvedené v liekopisoch alebo nie:

- kryštalická forma a koeficient rozpustnosti,
- veľkosť častíc, kde je to vhodné, po rozotrení na prášok,
- stav solvácie,
- rozdeľovací koeficient olej/voda ⁽¹⁾.

Prvé tri pomlčky sa nevzťahujú na látky používané výhradne v roztokoch.

2. Ak sa pri výrobe veterinárnych liekov používajú východiskové materiály ako mikroorganizmy, tkanivá rastlín alebo tkanivá živočíchov, bunky alebo tekutiny (vrátane krvi) ľudského alebo živočíšneho pôvodu alebo biotechnologicky konštruované bunky, musí byť popísaný a zdokumentovaný ich pôvod a história.

Popis surovín musí obsahovať výrobnú stratégiu, purifikačné/inaktivačné postupy spolu s ich schvaľovaním a všetky kontroly vykonávané počas výroby s cieľom zabezpečiť kvalitu, bezpečnosť a rovnorodosť jednotlivých šarží hotového lieku.

- 2.1. Pri používaní bunkových bánk sa musí preukázať, že vlastnosti bunky zostali počas pasážovania pre výrobu i neskôr nezmenené.

⁽¹⁾ Príslušné orgány môžu požadovať aj hodnoty pK/pH, ak tieto informácie považujú za podstatné.

- 2.2. Východisková kultúra, bunkové banky, zmesi sér a iný materiál biologického pôvodu a, vždy, keď je to možné, východiskové materiály, z ktorých boli získané, sa testujú na prítomnosť cudzích mikroorganizmov.

Ak je prítomnosť potenciálne patogenických cudzích mikroorganizmov nevyhnutná, materiál možno použiť, iba ak jeho ďalšie spracovanie zabezpečí ich odstránenie a/alebo inaktiváciu, pričom táto skutočnosť musí byť schválená.

D. OSOBITNÉ OPATRENIA TÝKAJÚCE SA OCHRANY PRED PRENOSOM SPONGIFORMNÝCH ENCEFALOPATIÍ ZVIERAT

Žiadateľ musí preukázať, že príslušný veterinárny liek sa vyrába v súlade s Oznámením o pokynoch pre minimalizáciu rizika prenosu pôvodcov spongiformnej encefalopatie prostredníctvom veterinárnych liekov a jeho aktualizáciami, zverejnenými Európskou komisiou v zväzku 7 jej publikácie „Pravidlá riadiace lieky v Európskom spoločenstve“.

E. KONTROLNÉ SKÚŠANIA VYKONÁVANÉ POČAS JEDNOTLIVÝCH FÁZ VÝROBNÉHO PROCESU

Údaje a dokumenty sprevádzajúce žiadosť o registráciu podľa článku 12 ods. 3 písm. i) a j) a článku 13 ods. 1 musia obsahovať údaje týkajúce sa kontrolných skúšaní lieku, ktoré možno vykonávať počas jednotlivých fáz výrobného procesu s cieľom zabezpečiť konzistentnosť technických vlastností a výrobného procesu.

Tieto skúšania sú zásadné z hľadiska kontroly súladu daného lieku s jeho vzorcom vo výnimočných prípadoch, kedy žiadateľ navrhne taký analytický postup pre skúšanie hotového lieku, ktorého súčasťou nie je skúšanie všetkých účinných látok (alebo všetkých pomocných látok, na ktoré sa vzťahujú rovnaké požiadavky ako na účinné látky).

To isté platí v prípade, kedy kontrola kvality hotového výrobku závisí od priebežných kontrolných skúšaní, najmä ak je príslušná látka v podstate definovaná jej výrobným postupom.

F. SKÚŠANIA HOTOVÉHO LIEKU

1. Pri kontrole hotového lieku sa za šaržu hotového lieku považuje šarža zložená zo všetkých jednotiek akejkoľvek liekovej formy vyrobených z rovnakého pôvodného množstva materiálu, ktoré prešli rovnakou sériou výrobných a/alebo sterilizačných operácií alebo, v prípade nepretržitého výrobného procesu, všetkých jednotiek vyrobených počas stanoveného obdobia.

V žiadosti o registráciu sa musia uviesť tie skúšania, ktoré sa vykonávajú rutinne pre každú šaržu hotového výrobku. Uvádza sa frekvencia skúšaní, ktoré sa nevykonávajú rutinne. Uvádzajú sa limity pri prepustení lieku z výroby.

Údaje a dokumenty sprevádzajúce žiadosť o registráciu podľa článku 12 ods. 3 písm. i) a j) a článku 13 ods. 1 musia obsahovať údaje týkajúce sa kontrolných skúšaní hotového lieku pri prepustení z výroby. Odovzdávajú sa v súlade s nasledovnými požiadavkami.

Na všetky lieky definované v Európskom liekopise alebo liekopise ktoréhokoľvek členského štátu, sa vzťahujú ustanovenia všeobecných monografií daného liekopisu.

Pri použití skúšobných postupov a limitov, iných, ako sú postupy a limity uvedené vo všeobecných monografiách Európskeho liekopisu alebo v prípade, že v ňom nie sú uvedené, v národnom liekopise ktoréhokoľvek členského štátu, je nutné predložiť dôkaz, že príslušný hotový liek, ak by bol podrobený skúšaniam podľa týchto monografií, by splnil požiadavky na kvalitu daného liekopisu pre príslušnú liekovú formu.

1.1. Všeobecné charakteristické vlastnosti hotového lieku

Niektoré skúšania všeobecných charakteristických vlastností akéhokoľvek lieku musia byť vždy súčasťou skúšaní hotového lieku. Tieto skúšania sa týkajú, kde je to možné, kontroly priemerných hmotností a ich maximálnych odchýlok, mechanických, fyzikálnych alebo mikrobiologických skúšaní, organoleptických vlastností, fyzikálnych vlastností, ako je hustota, pH, index lomu atď. Žiadateľ v každom jednotlivom prípade uvedie pre každú z týchto vlastností normy a limity odchýlok.

Podmienky skúšaní, kde je to vhodné, potrebné vybavenie a zariadenia a normy musia byť vždy, keď nie sú uvedené v Európskom liekopise alebo liekopise členských štátov, popísané presne a podrobne; to isté platí v prípadoch, kedy postupy predpísané v týchto liekopisoch nemožno použiť.

Pevné liekové formy, ktoré sa podávajú orálne, musia byť navyiac podrobené in vitro štúdiám rozpadavosti alebo disolúcie účinnej látky alebo látok; ak to príslušný členský štát považuje za potrebné, tieto štúdie sa musia vykonať aj v prípadoch, kedy sa liek podáva inak.

1.2. Určovanie totožnosti a skúšanie účinnej látky(ok)

Určenie totožnosti a skúšanie účinnej látky(ok) sa vykonáva buď na reprezentatívnej vzorke výrobnjej šarže alebo individuálnou analýzou daného počtu jednotiek dávky.

Pokiaľ pre to neexistuje vhodné opodstatnenie, nesmie maximálna akceptovateľná odchýlka obsahu účinnej látky v hotovom lieku v čase výroby prekročiť $\pm 5\%$.

Výrobca musí na základe skúšaní stálosti navrhnúť a opodstatniť maximálne akceptovateľné limity odchýlok obsahu účinnej látky v hotovom lieku až do konca doby použiteľnosti.

V niektorých výnimočných prípadoch obzvlášť zložitých zmesí, kedy by si vykonanie skúšaní účinných látok, ktorých je veľmi veľký počet alebo ktoré sú prítomné vo veľmi malých množstvách vyžadovalo komplikované skúmanie, ktorého vykonanie by bolo pri každej výrobnjej šarži zložitá, možno skúšanie jednej alebo viacerých účinných látok hotového lieku vynechať, avšak výhradne za výslovnej podmienky, že takéto skúšania sa vykonajú počas jednotlivých fáz výrobného procesu. Túto úľavu nemožno rozšíriť aj na charakterizáciu daných látok. Táto zjednodušená technika sa doplní akoukoľvek metódou kvantitatívneho hodnotenia, ktorá kompetentnému orgánu umožní overiť súlad daného lieku s jeho špecifikáciami po jeho umiestnení na trh.

V prípade, že primerané informácie o kvalite daného lieku nemožno stanoviť fyzikálno-chemickými postupmi, je nutné vykonať biologické skúšanie in vivo alebo in vitro. Súčasťou takéhoto skúšania musia byť, kedykoľvek je to možné, referenčné materiály a štatistická analýza umožňujúca výpočet intervalov spoľahlivosti. Ak tieto skúšania nemožno vykonať na hotovom lieku, možno ich vykonať v medzifáze výroby, čo najneskôr vo výrobnom procese.

Ak údaje uvedené v oddieli B preukážu, že pri výrobe daného lieku sa použilo významne nadmerné množstvo akejkoľvek účinnej látky, súčasťou popisu kontrolných skúšaní daného hotového lieku musí byť, kde je to vhodné, chemické a, ak je to potrebné, toxikologicko-farmakologické preskúmanie zmien, ktorými daná látka prešla, prípadne aj charakterizácia a/alebo skúšanie degradačných produktov.

1.3. Určovanie totožnosti a skúšanie pomocných zložiek

V miere, v ktorej je to potrebné, sa pomocné zložky musia podrobiť aspoň skúšaniam určovania totožnosti.

Skúšobný postup navrhnutý pre určovanie totožnosti farbív musí umožňovať overenie skutočnosti, či sú dané farbivá uvedené v zozname pripojenom k smernici 78/25/EHS.

Pre konzervačné látky je povinné skúšanie horného a spodného limitu a pre akúkoľvek inú pomocnú zložku, ktorá môže nežiaducim spôsobom ovplyvniť fyziologické funkcie, je povinné skúšanie horného limitu; ak daná pomocná látka môže ovplyvniť biologickú dostupnosť akejkoľvek účinnej látky, je pre ňu povinné skúšanie horného a spodného limitu, pokiaľ nie je biologická dostupnosť zaručená inými vhodnými skúšaniami.

1.4. Skúšania bezpečnosti

Okrem toxikologicko-farmakologických skúšaní odovzdaných spolu so žiadosťou o registráciu musia byť súčasťou analytických údajov aj údaje týkajúce sa skúšaní bezpečnosti, ako napríklad skúšania sterility, prítomnosti bakteriálnych endotoxínov, pyrogenných látok a lokálnej znášanlivosti zvieratami a to vždy, keď je nutné takéto skúšania vykonávať rutinne s cieľom overenia kvality príslušného lieku.

G. SKÚŠANIA STÁLOSTI

Údaje a dokumenty sprevádzajúce žiadosť o registráciu podľa článku 12 ods. 3 písm. f) a i) sa odovzdávajú v súlade s nasledovnými požiadavkami.

Predkladá sa popis skúmaní, na základe ktorých žiadateľ stanovil navrhnutú dobu použiteľnosti, odporúčané podmienky uchovávania a špecifikácie po skončení doby použiteľnosti.

V prípade premixov pre medikované krmivá sa podľa potreby odovzdávajú aj informácie týkajúce sa doby použiteľnosti medikovaných krmív vyrobených z týchto premixov v súlade s odporúčaným návodom na použitie.

Ak si akýkoľvek hotový výrobok pred podaním vyžaduje rekonštitúciu, sú povinné aj údaje o navrhovanej dobe použiteľnosti pre rekonštituovaný liek, sprevádzané relevantnými údajmi o stálosti.

V prípade ampulí, ktoré obsahujú viacero dávok, sa predkladajú údaje o stálosti, ktoré opodstatňujú dobu použiteľnosti danej ampule po tom, čo bola po prvýkrát otvorená.

Ak akýkoľvek hotový liek môže vyvolať vznik degradačných produktov, žiadateľ musí tieto produkty uviesť a určiť metódy ich charakterizácie a skúšobné postupy.

Záver musí obsahovať výsledky analýz, ktoré opodstatňujú navrhovanú dobu použiteľnosti za odporúčaných podmienok uchovávania a špecifikácie daného hotového lieku po skončení jeho doby použiteľnosti za týchto odporúčaných podmienok uchovávania.

Uvádza sa maximálna akceptovateľná úroveň degradačných produktov na konci doby použiteľnosti.

Vždy, keď sa riziko interakcie medzi liekom a jeho obalom považuje za možné, najmä však v prípade injekčných prípravkov alebo aerosolov určených na vnútorné použitie, odovzdáva sa štúdia takejto interakcie.

ČASŤ 3

Skúšania bezpečnosti a rezíduí

Údaje a dokumenty sprevádzajúce žiadosť o registráciu podľa článkov 12 ods. 3 písm. j) a 13 ods. 1 sa odovzdávajú v súlade s požiadavkami uvedenými nižšie.

Členské štáty zabezpečia, aby sa skúšania vykonávali v súlade s ustanoveniami týkajúcimi sa správnej laboratórnej praxe stanovenými smernicou Rady 87/18/EHS z 18. decembra 1986 o harmonizácii zákonov, iných právnych predpisov a správnych opatrení týkajúcich sa uplatňovania princípov správnej laboratórnej praxe a overovania ich uplatňovania pri skúšaní chemických látok ⁽¹⁾ a smernicou Rady 88/320/EHS z 9. júna 1988 o kontrole a overovaní správnej laboratórnej praxe (GLP) ⁽²⁾.

A. SKÚŠANIE BEZPEČNOSTI

Kapitola I

Vykonávanie skúšaní

1. Úvod

Dokumentácia o bezpečnosti musí obsahovať:

1. potenciálnu toxicitu daného lieku a akékoľvek nebezpečné alebo nežiaduce účinky, ktoré môže liek za navrhovaných podmienok používania mať na zvieratá; tieto sa vyhodnocujú vo vzťahu k závažnosti príslušného patologického stavu;
2. potenciálne škodlivé účinky rezíduí daného veterinárneho lieku alebo látky obsiahnutej v potravinách vyrobených z liečených zvierat na ľudí a aké ťažkosti môžu tieto rezídua spôsobiť pri priemyselnom spracovaní potravín;
3. potenciálne riziká, ktoré môžu vyplývať z vystavenia ľudí danému lieku, napríklad počas jeho podávania zvieratú;
4. potenciálne riziká ohrozenia životného prostredia vyplývajúce z používania daného lieku.

Všetky výsledky musia byť spoľahlivé a všeobecne platné. Pri tvorbe pokusných metód a hodnotení výsledkov sa musia, kedykoľvek je to vhodné, používať matematické a štatistické postupy. Klinikom sa navyše musia poskytnúť informácie o liečivom potenciále daného lieku a rizikách spojených s jeho používaním.

V niektorých prípadoch môže byť nutné podrobiť skúšaniam produkty látkovej premeny východiskovej zlúčeniny, ak tieto predstavujú rezídua, o ktoré ide.

Pomocná látka, ktorá sa vo farmaceutike používa prvý raz, sa z hľadiska skúšaní považuje za účinnú látku.

⁽¹⁾ Ú. v. ES L 15, 17. 1. 1987, s. 29. Smernica naposledy zmenená a doplnená smernicou Komisie 1999/11/ES (Ú. v. ES L 77, 23. 3. 1999, s. 8).

⁽²⁾ Ú. v. ES L 145, 11. 6. 1988, s. 35. Smernica naposledy zmenená a doplnená smernicou Komisie 1999/12/ES (Ú. v. ES L 77, 23. 3. 1999, s. 22).

2. Farmakológia

Farmakologické štúdie majú pri objasňovaní mechanizmov, prostredníctvom ktorých príslušný liek vyvíja liečivý účinok zásadný význam, a preto farmakologické štúdie vykonané na pokusných a cieľových živočíšnych druhoch musia byť súčasťou časti 4.

Farmakologické štúdie však môžu pomáhať aj porozumeniu toxikologických fenoménov. Naviac, v prípadoch, kedy akýkoľvek liek vyvíja farmakologické účinky za neprítomnosti toxickej reakcie alebo pri dávkach nižších, než sú dávky požadované na vyvolanie toxicity, možno na tieto farmakologické účinky brať zreteľ pri hodnotení bezpečnosti daného lieku.

Preto dokumentácii o bezpečnosti vždy musia predchádzať údaje o farmakologických skúmaníach vykonaných na laboratórnych zvieratách, ako aj všetky relevantné informácie zistené počas klinických štúdií cieľového zvieratá.

3. Toxikológia

3.1. Toxicita po jednorazovom podaní

Štúdie o toxicite po jednorazovom podaní možno použiť na predpovedanie:

- možných účinkov akútneho predávkovania na cieľové živočíšne druhy,
- možných účinkov náhodného podania na ľudí,
- dávok, ktoré môžu byť užitočné pri štúdiách týkajúcich sa opakovaného podávania.

Štúdie o toxicite po jednorazovom podaní by mali odhaľovať akútne toxické účinky danej látky a časový priebeh ich nástupu a ústupu.

Tieto štúdie by sa zvyčajne mali vykonať najmenej pre dva druhy cicavcov. Jeden druh cicavca možno, ak je to vhodné, nahradiť živočíšnym druhom, pre ktorého je príslušný liek určený. Predmetom štúdie by mali byť zvyčajne dve rozdielne cesty podania. Jedna z nich môže byť rovnaká alebo podobná ceste podania navrhnutej pre príslušný živočíšny druh. Ak sa predpokladá významné vystavenie používateľa lieku danému lieku, napríklad inhaláciou alebo kožným kontaktom, tieto cesty by mali byť predmetom štúdie.

Aby sa znížil počet a utrpenie zvierat podieľajúcich sa na štúdiách, neustále sa vyvíjajú nové protokoly pre skúšanie toxicity po jednorazovom podaní. Akceptujú sa štúdie vykonané v súlade s týmito novými postupmi po ich riadnom schválení, ako aj tradičné medzinárodne uznávané metodické pokyny.

3.2. Toxicita po opakovanom podaní

Skúšania toxicity po opakovanom podaní sú určené na odhaľovanie akýchkoľvek fyziologických a/alebo patologických zmien vyvolaných opakovaným podaním skúmanej účinnej látky alebo kombinácie účinných látok a stanovovanie vzťahu týchto zmien s dávkovaním.

V prípade látok alebo liekov určených na používanie výhradne pre zvieratá, z ktorých sa nevyrábajú potraviny, zvyčajne postačuje štúdia toxicity po opakovanom podaní vykonaná pre jeden živočíšny druh pokusného zvieratá. Túto štúdiu možno nahradiť štúdiou vykonanou pre cieľové zviera. Frekvencia a cesta podania, ako aj trvanie štúdie by malo byť zvolené so zreteľom na navrhované podmienky klinického použitia. Výskumník uvedie svoje dôvody pre zvolenie daného rozsahu a trvania skúšaní a dávok.

V prípade látok alebo liekov určených na používanie pre zvieratá, z ktorých sa vyrábajú potraviny, by sa štúdia mala vykonať aspoň pre dva živočíšne druhy, z ktorých jeden by nemal byť hlodavcom. Výskumník uvedie svoje dôvody pre zvolenie príslušných živočíšnych druhov, pričom prihliada na v tej dobe dostupné vedomosti o metabolizme daného lieku v zvieratách a ľuďoch. Skúšaná látka sa podáva orálne. Skúšanie musí trvať najmenej 90 dní. Výskumník jasne uvedie a zdôvodní svoje dôvody pre zvolenie príslušnej metódy a frekvencie podania a trvania skúšaní.

Maximálna dávka sa zvyčajne volí tak, aby vyvolala škodlivé účinky. Najnižšia úroveň dávky by nemala vyvolať žiadne príznaky toxicity.

Hodnotenie toxických účinkov sa opiera o pozorovanie správania, rast, hematológiu a fyziologické skúšania, najmä tie, ktoré sa týkajú vylučovacích orgánov, ako aj o pitevné správy a sprievodné histologické údaje. Výber a rozsah každej skupiny skúšaní závisí od použitého živočíšneho druhu a stavu vedeckých vedomostí v danej dobe.

V prípade nových kombinácií známych látok, ktoré boli preskúvané v súlade s ustanoveniami tejto smernice, môže výskumník vhodným spôsobom skúšania toxicity po opakovanom podaní pozmeniť, pričom uvedie svoje dôvody pre takéto zmeny, okrem prípadov, kedy skúšania toxicity preukázali zosilnenie alebo nové toxické účinky.

3.3. *Znášanlivosť cieľových živočíšnych druhov*

Uvádza sa akékoľvek údaje o akýchkoľvek príznakoch neznášanlivosti pozorovaných počas štúdií vykonaných pre cieľové živočíšne druhy podľa požiadaviek oddielu B kapitoly I časti 4. Určujú sa príslušné štúdie, dávky, pri ktorých sa vyskytla neznášanlivosť a príslušné živočíšne druhy a plemená. Uvádza sa aj akékoľvek neočakávané fyziologické zmeny.

3.4. *Reprodukčná toxicita a teratogenita*

3.4.1. *Štúdie účinkov na reprodukciu*

Účelom tejto štúdie je identifikácia možného narušenia samčích alebo samičích reprodukčných funkcií alebo škodlivých účinkov na potomstvo vyplývajúcich z podania skúšaného lieku alebo látky.

V prípade látok alebo liekov určených na používanie pre zvieratá, z ktorých sa vyrábajú potraviny, by sa štúdia účinkov na reprodukciu mala vykonať vo forme dvojgeneračnej štúdie pre aspoň jeden živočíšny druh, zvyčajne hlodavca. Skúšaná látka sa podáva samcom a samiciam vo vhodnom čase pred párením. Podávanie pokračuje až do odstavenia generácie F2. Použijú sa aspoň tri úrovne dávok. Maximálna dávka sa zvolí tak, aby vyvolala škodlivé účinky. Najnižšia úroveň dávky by nemala vyvolať žiadne príznaky toxicity.

Hodnotenie účinkov na reprodukciu sa opiera o plodnosť, tehotenstvo a materské správanie; kojenca, rast a vývoj potomstva F1 od počatia po dospelosť; vývoj potomstva F1 po odstavení.

3.4.2. *Štúdie embryotoxických/fetotoxických účinkov vrátane rodenia sa znetvorenín*

V prípade látok alebo liekov určených na používanie pre zvieratá, z ktorých sa vyrábajú potraviny, sa vykonávajú štúdie embryotoxických/fetotoxických účinkov vrátane rodenia sa znetvorenín. Tieto štúdie sa vykonávajú pre aspoň dva živočíšne druhy cicavcov, zvyčajne ide o hlodavca a králik. Skúšanie (počet zvierat, dávky, čas ich podávania a kritéria hodnotenia výsledkov) závisí od stavu vedeckých vedomostí v dobe podania žiadosti a úrovne štatistickej významnosti, ktorá sa má výsledkami dosiahnuť. Štúdiu pre hlodavca možno skombinovať so štúdiou účinkov na reprodukčné funkcie.

V prípade látok alebo liekov, ktoré nie sú určené na používanie pre zvieratá, z ktorých sa vyrábajú potraviny, sa štúdia embryotoxických/fetotoxických účinkov vrátane rodenia sa znetvorenín. vyžaduje pre aspoň jeden živočíšny druh, ktorým môže byť cieľový živočíšny druh, ak je príslušný liek určený na používanie pre zvieratá, ktoré môžu byť používané na šľachtiteľské chovanie.

3.5. *Mutagennosť*

Skúšania mutagennosti sú určené na posúdenie potenciálu daných látok spôsobovať prenosné zmeny genetického materiálu buniek.

Akákoľvek nová látka určená na použitie vo veterinárnych liekoch musí byť posúdená z hľadiska jej mutagénnych vlastností.

Počet a druhy skúšaní a kritéria hodnotenia výsledkov závisia od stavu vedeckých vedomostí v dobe podania žiadosti.

3.6. *Karcinogennosť*

Dlhodobé štúdie karcinogennosti látok pre zvieratá sa zvyčajne vyžadujú pre látky, ktorým budú vystavovaní ľudia, ktoré

- sú z chemického hľadiska veľmi analogické so známymi karcinogénmi,
- počas skúšania mutagénnosti vykázali výsledky naznačujúce možnosť karcinogénnych účinkov,
- vyvolali podozrenie počas skúšania toxicity.

Pri vypracovávaní štúdií karcinogénnosti a hodnotení výsledkov sa prihliada na stav vedeckých vedomostí v dobe podania žiadosti.

3.7. Výnimky

Ak je akýkoľvek liek určený na miestne použitie, preskúma sa systémová absorpcia lieku pri cieľových živočíšnych druhoch. Ak sa preukáže, že systémová absorpcia je zanedbateľná, možno skúšania toxicity po opakovanom podaní, skúšania reprodukčnej toxicity a skúšania karcinogénnosti vynechať, okrem prípadov, kedy:

- za uvedených podmienok používania možno očakávať orálne požitie lieku zvieratom, alebo
- liečivá látka môže preniknúť do potravín získavaných z liečeného zvierata (intramamárne prípravky).

4. Ostatné požiadavky

4.1. Imunotoxicita

Ak sú súčasťou účinkov pozorovaných na zvieratách počas štúdií toxicity pri opakovanom podaní špecifické zmeny hmotnosti lymfatických orgánov a/alebo histológie a zmeny lymfatických tkanív, kostnej drene alebo periférnych leukocytov, výskumník zváži potrebnosť dodatočných štúdií účinkov daného lieku na imunitný systém.

Pri vypracovávaní týchto štúdií a hodnotení ich výsledkov sa prihliada na stav vedeckých vedomostí v dobe podania žiadosti.

4.2. Mikrobiologické vlastnosti rezíduí

4.2.1. Možné účinky na črevnú flóru ľudí

Mikrobiologické riziko predstavované rezíduami anti-mikrobiálnych zlúčenín pre črevnú flóru ľudí sa skúma v súlade so stavom vedeckých vedomostí v dobe podania žiadosti.

4.2.2. Možné účinky na mikroorganizmy používané v priemyselnom spracovaní potravín

V niektorých prípadoch môže byť nevyhnutné vykonať skúšania, aby sa určilo, či rezíduá spôsobujú ťažkosti ovplyvňujúce technologické procesy pri priemyselnom spracovaní potravín.

4.3. Pozorovania uskutočnené na ľuďoch

Uvádzajú sa informácie o tom, či sa zložky príslušného veterinárneho lieku používajú ako lieky pri liečbe ľudí; ak áno, vypracuje sa, v rozsahu, v ktorom to môže byť dôležité pre posúdenie príslušného veterinárneho lieku, správa o všetkých účinkoch (vrátane nežiaducich účinkov) pozorovaných na ľuďoch a ich príčinách, kde je to vhodné, s prihliadnutím na výsledky skúšaní uvedené v bibliografických dokumentoch; ak sa samotné zložky veterinárnych liekov nepoužívajú alebo už nepoužívajú ako lieky pri liečbe ľudí, uvedú sa príčiny.

5. Ekotoxicita

5.1. Účelom štúdie ekotoxicity akéhokoľvek veterinárneho lieku je posúdenie možných škodlivých účinkov, ktoré môže mať používanie lieku na životné prostredie a stanovenie akýchkoľvek preventívnych opatrení potrebných na zníženie takýchto rizík.

5.2. Posúdenie ekotoxicity je povinné pre každú žiadosť o uvedenie na trh akéhokoľvek veterinárneho lieku, inú, než sú žiadosti odovzdané podľa článkov 12 ods. 3 písm. j) a 13 ods. 1

5.3. Takéto posudzovanie sa zvyčajne vykonáva v dvoch fázach.

Počas prvej fázy výskumník posudzuje možný rozsah vystavenia životného prostredia lieku, jeho účinným látkam alebo relevantným produktom látkovej premeny, pričom berie zreteľ na:

- cieľové živočíšne druhy a navrhovaný postup používania (napríklad hromadne pripravované lieky alebo lieky pripravované pre individuálne zvieratá),
- spôsob podania, najmä možný rozsah, v ktorom sa príslušný liek dostane priamo do environmentálnych systémov,
- možné vylúčenie daného lieku, jeho účinných látok alebo relevantných produktov látkovej premeny zvieratám do životného prostredia; pretrvanie vo výkaloch,
- likvidácia nepoužitých liekov alebo jeho odpadových materiálov.

5.4. Počas druhej fázy, prihliadajúc na rozsah vystavenia životného prostredia danému lieku a dostupné informácie o fyzikálno-chemických, farmakologických a/alebo toxikologických vlastnostiach zlúčeniny, ktoré boli získané počas vykonania ostatných skúšaní požadovaných touto smernicou, výskumník zváži, či sú nevyhnutné ďalšie osobitné skúmania účinkov daného lieku na konkrétne ekosystémy.

5.5. Podľa vhodnosti možno vyžadovať ďalšie skúmania:

- správania sa v pôde;
- správania sa vo vode a vzduchu;
- účinkov na vodné organizmy,
- účinkov na ostatné organizmy, iné ako cieľové organizmy.

Tieto ďalšie skúmania sa vykonávajú v súlade so skúšobnými protokolmi stanovenými v prílohe V smernice Rady 67/548/EHS z 27. júna 1967 o aproximácii zákonov, iných právnych predpisov a správnych opatrení týkajúcich sa klasifikácie, balenia a označovania nebezpečných chemických látok ⁽¹⁾, alebo, ak akýkoľvek záverečný bod nespadá pod tieto protokoly, v súlade s inými medzinárodne uznávanými protokolmi, podľa vhodnosti, o veterinárnych liekoch a/alebo účinných látkach a/alebo vylúčených produktoch látkovej premeny. Počet skúšaní, ich druhy a kritériá pre ich hodnotenie závisia od stavu vedeckých vedomostí v dobe podania žiadosti.

Kapitola II

Predkladanie údajov a dokumentov

Ako pri akejkoľvek inej vedeckej práci, spis skúšaní bezpečnosti musí obsahovať:

- a) úvod vymedzujúci predmet spisu, sprevádzaný akýmkoľvek užitočnými bibliografickými odkazmi;
- b) podrobné určenie totožnosti skúmanej látky, vrátane:
 - medzinárodného nechráneného názvu (INN),
 - názvu medzinárodnej únie pre teoretickú a aplikovanú chémiu (IUPAC),
 - registračného čísla CAS,
 - terapeutickú a farmakologickú klasifikáciu,
 - synonym a skratiek,
 - štruktúrneho vzorca,
 - molekulárneho vzorca,
 - molekulárnej hmotnosti,
 - obsahu nečistôt,
 - kvalitatívneho a kvantitatívneho zloženia nečistôt,

⁽¹⁾ Ú. v. ES L 196, 16. 8. 1967, s. 1. Smernica naposledy zmenená a doplnená smernicou Komisie 2000/33/ES (Ú. v. ES L 136, 8. 6. 2000, s. 90).

- popisu fyzikálnych vlastností,
 - teploty tavenia,
 - teploty varu,
 - rozpustnosti vo vode a organických rozpúšťadlách vyjadrenej v g/l, s uvedením teploty,
 - hustoty,
 - spektra lomu, rotácie atď.;
- c) podrobný protokol pokusu uvádzajúci dôvody pre vynechanie akýchkoľvek vyššie uvedených skúšaní, popis použitých metód, zariadení a materiálov, údaje o druhoch, rodoch alebo plemenách zvierat, ich pôvode, ich počet a podmienky za ktorých boli chované a kŕmené, uvádzajúc, okrem iného, či vykazovali neprítomnosť špecifických patogénov (SPF);
- d) všetky dosiahnuté výsledky, bez ohľadu na to, či sú priaznivé alebo nepriaznivé. Pôvodné údaje musia byť popísané dostatočne podrobne na to, aby bolo možné kriticky ich vyhodnotiť nezávisle na ich interpretácii ich autorom. Výsledky môžu byť vysvetlené sprievodnými zázorzeniami;
- e) štatistickú analýzu výsledkov, ak si ju príslušný program skúšaní vyžaduje, spolu s odchýlkou údajov;
- f) objektívny rozbor dosiahnutých výsledkov, výsledkom ktorého sú závery o bezpečnosti príslušnej látky, jej bezpečnostnom rozpätí zistenom na pokusných a cieľových zvieratách, jej možných vedľajších účinkoch, oblastiach využitia, veľkostiach účinných dávok a akýchkoľvek možných prípadoch nezlučiteľnosti;
- g) podrobný popis a dôkladný rozbor výsledkov štúdie bezpečnosti reziduí v potravinách a ich význam pre hodnotenie možných rizík, ktoré reziduá predstavujú pre ľudí. Po tomto rozbere musia nasledovať návrhy na zabezpečenie odstránenia akéhokoľvek nebezpečenstva pre ľudí prostredníctvom medzinárodne uznávaných hodnotiacich kritérií, napríklad: nepozorované účinky vyskytnuvších sa hladín u zvierat, návrhy na zvolenie faktoru bezpečnosti a prijateľného denného príjmu;
- h) dôkladný rozbor akýchkoľvek rizík ohrozujúcich osoby pripravujúce príslušný liek alebo podávajúce liek zvieratám, spolu s návrhmi na vhodné opatrenia na zníženie týchto rizík;
- i) dôkladný rozbor akýchkoľvek rizík, ktoré môže používanie príslušného veterinárneho lieku za navrhovaných praktických podmienok predstavovať pre životné prostredie, spolu s návrhmi na vhodné opatrenia na zníženie týchto rizík;
- j) všetky informácie potrebné na čo najdôkladnejšie zoznámenie sa klinika s využitím navrhovaného lieku. Rozbor sa doplní odporúčaniami týkajúcimi sa vedľajších účinkov a možného liečenia akútnych toxických reakcií zvierat, ktorým bol liek podaný;
- k) záverečnú správu odborníka obsahujúcu podrobnú kritickú analýzu vyššie uvedených informácií, opierajúc sa o stav vedeckých vedomostí v čase podania žiadosti, spolu s podrobným súhrnom všetkých relevantných skúšaní bezpečnosti a presnými bibliografickými odkazmi.

B. SKÚŠANIA REZÍDUI

Kapitola I

Vykonávanie skúšaní

1. Úvod

Pre potreby tejto smernice sa pod pojmom „reziduá“ rozumejú všetky účinné látky alebo ich produkty látkovej premeny, ktoré zostávajú v mäse alebo potravinách vyrobených zo zvieratá, ktorému bol podaný príslušný veterinárny liek.

Účelom štúdia reziduí je určiť, či reziduá pretrvávajú v potravinách vyrobených z liečených zvierat, a ak áno, za akých podmienok a v akom rozsahu, ako aj stanoviť ochranné lehoty, ktoré treba dodržiavať, aby sa predchádzalo akémukoľvek ohrozeniu zdravia ľudí a/alebo ťažkostiam pri priemyselnom spracovaní potravín.

Súčasťou posudzovania rizík vyplývajúcich z reziduí je stanovovanie, či sa v zvieratách liečených za odporúčaných podmienok používania daného lieku reziduá nachádzajú a skúmanie ich účinkov.

V prípade veterinárnych liekov určených pre zvieratá, z ktorých sa vyrábajú potraviny, musí dokumentácia o rezíduách preukazovať:

1. v akom rozsahu a po akú dobu pretrvávajú rezídua príslušného veterinárneho lieku alebo jeho produkty látkovej premeny v tkanivách liečeného zvierata alebo potravinách z neho vyrobených;
2. aby sa predchádzalo akýmkoľvek rizikám ohrozenia zdravia spotrebiteľa potravín vyrobených z liečených zvierat alebo ťažkostiam pri priemyselnom spracovaní potravín, je možné stanoviť realistické ochranné lehoty, ktoré možno za praktických chovateľských podmienok dodržiavať;
3. že sú k dispozícii praktické analytické metódy vhodné na rutinné používanie, ktorými možno overiť dodržiavanie ochranných lehôt.

2. Metabolizmus a kinetika rezíduí

2.1. Farmakokinetika (absorpcia, distribúcia, biotransformácia, eliminácia)

Účelom farmakokinetických štúdií rezíduí veterinárnych liekov je vyhodnotenie absorpcie, distribúcie, biotransformácie a eliminácie lieku pre cieľové živočíšne druhy.

Hotový liek, alebo akákoľvek bioekvivalentná formulácia, sa podáva cieľovým živočíšnym druhom v maximálnej odporúčanej dávke.

So zreteľom na spôsob podania sa úplne popíše rozsah absorpcie príslušného lieku. Ak sa preukáže, že systémová absorpcia liekov pri miestnom použití je zanedbateľná, ďalšie štúdie rezíduí sa nepožadujú.

Popíše sa distribúcia príslušného lieku v cieľovom zvierati; Zváži sa možnosť väzby na plazmatické proteíny, prechodu do mlieka alebo vajec a akumulácia lipofilných zlúčenín.

Popíšu sa vylučovacie cesty lieku zo zvierata. Určia a charakterizujú sa hlavné produkty látkovej premeny.

2.2. Odbúravanie rezíduí

Účelom týchto štúdií, ktorými sa meria rýchlosť, ako sa rezídua odbúravajú v cieľovom zvierati po poslednom podaní príslušného lieku, je umožniť stanovenie ochranných lehôt.

Po tom, čo zvieratú bola podaná posledná dávka lieku, sa v meniacich sa časových odstupoch určujú vhodné fyzikálnymi, chemickými alebo biologickými metódami množstvá prítomných rezíduí; Uvádzajú sa použité technické postupy a spoľahlivosť a citlivosť použitých metód.

3. Rutinná analytická metóda pre zisťovanie prítomnosti rezíduí

Navrhnu sa analytické postupy, ktoré možno vykonať počas rutinných skúšaní a ktoré majú takú citlivosť, ktorá umožní s istotou zistiť prípady prekročenia maximálnych zákonom povolených limitov rezíduí.

Navrhnutá analytická metóda sa podrobne popíše. Musí byť schválená a dostatočne stabilná, aby bolo možné ju použiť za zvyčajných podmienok rutinného monitorovania prítomnosti rezíduí.

Popíšu sa tieto vlastnosti:

- špecifickosť,
- presnosť, vrátane citlivosti,
- rozlišovacia schopnosť,
- vymedzenie schopnosti zistiť prítomnosť rezíduí
- vymedzenie schopnosti kvantitatívneho vyjadrenia,
- použiteľnosť a vhodnosť za zvyčajných laboratórnych podmienok,
- citlivosť na ovplyvnenie výsledkov.

Vhodnosť navrhutej analytickej metódy sa posúdi s prihliadnutím na stav vedeckých a technických vedomostí v dobe podania žiadosti.

Kapitola II

Predkladanie údajov a dokumentov

Ako pri akejkoľvek inej vedeckej práci, dokumentácia pri skúšaní rezíduí musí obsahovať:

- a) úvod vymedzujúci predmet, sprevádzaný akýmkoľvek užitočnými bibliografickými odkazmi;
- b) podrobné určenie totožnosti účinnej látky, vrátane:
 - zloženia,
 - čistoty,
 - určenia totožnosti šarže,
 - vzťahu k hotovému lieku,
 - špecifickej aktivity a rádio – čistoty označených látok,
 - pozície označených atómov v molekule;
- c) podrobný protokol pokusu uvádzajúci dôvody pre vynechanie akýchkoľvek vyššie uvedených skúšaní, popis použitých metód, zariadení a materiálov, údaje o druhoch, plemenách alebo líniách zvierat, ich pôvode, ich počet a podmienky za ktorých boli chované a kŕmené;
- d) všetky dosiahnuté výsledky, bez ohľadu na to, či sú priaznivé alebo nepriaznivé. Pôvodné údaje musia byť popísané dostatočne podrobne na to, aby bolo možné kriticky ich vyhodnotiť nezávisle na ich interpretácii ich autorom. Výsledky môžu byť vysvetlené sprievodnými znázorneniami;
- e) štatistickú analýzu výsledkov, ak si ju príslušný program skúšaní vyžaduje, spolu s odchýlkou údajov;
- f) objektívny rozbor dosiahnutých výsledkov, spolu s návrhmi na maximálne limity rezíduí účinných látok obsiahnutých v produktoch, s uvedením príslušných indikátorových rezíduí a cieľových tkanív a s návrhmi na ochranné lehoty potrebné na to, aby v potravinách získaných z ošetrovaných zvierat neboli prítomné žiadne rezíduá, ktoré by mohli predstavovať riziko pre spotrebiteľa;
- g) záverečnú správu odborníka obsahujúcu podrobnú kritickú analýzu vyššie uvedených informácií, opierajúcu sa o stav vedeckých vedomostí v čase podania žiadosti, spolu s podrobným súhrnom všetkých relevantných skúšaní bezpečnosti a presnými bibliografickými odkazmi.

ČASŤ 4

Predklinické a klinické skúšania

Údaje a dokumenty sprevádzajúce žiadosti o registráciu podľa článkov 12 ods. 3 písm. j) a 13 ods. 1 sa odovzdávajú v súlade s ustanoveniami tejto časti.

Kapitola I

Predklinické požiadavky

S cieľom stanovenia farmakologickej účinnosti a znášanlivosti príslušného lieku sa vyžadujú predklinické štúdie.

A. FARMAKOLÓGIA

A.1 **Farmakodynamika**

Štúdia farmakodynamiky musí sledovať dva odlišné prístupy:

Po prvé, je nutné primerane popísať mechanizmus účinku a farmakologických účinkov, na ktorých je založené odporúčané používanie lieku v praxi. Výsledky sa vyjadria kvantitatívne (napríklad prostredníctvom kriviek účinku v závislosti na dávke, kriviek účinku v závislosti na čase atď.) a, kedykoľvek je to možné, porovnaním s látkou, ktorej účinky sú dobre známe. Ak sa o akejkoľvek účinnej látke tvrdí, že má vyššiu účinnosť, príslušný rozdiel musí byť predvedený a musí sa preukázať, že ide o štatisticky významný rozdiel.

Po druhé, výskumník by mal uviesť celkové farmakologické posúdenie príslušnej účinnej látky, s osobitnými odkazmi na možné vedľajšie účinky. Vo všeobecnosti by sa skúmaniu mali podrobiť hlavné funkcie.

Výskumník by mal určiť vplyv cesty podania, formulácie atď. na farmakologický účinok danej účinnej látky.

Skúmanie by malo byť intenzívnejšie v prípadoch, kedy sa odporúčaná dávka blíži dávke, ktorá môže spôsobiť nežiaduce účinky.

Pokusné techniky, pokiaľ nejde o štandardné postupy, musia byť popísané tak podrobne, aby bolo možné ich zopakovať, pričom výskumník stanoví ich platnosť. Výsledky pokusov sa stanovujú jednoznačne a pri niektorých druhoch skúšaní sa uvádza ich štatistická významnosť.

Akékoľvek kvantitatívne modifikácie reakcií vyplývajúcich z opakovaného podania danej látky sa taktiež skúmajú, pokiaľ neexistujú opodstatnené dôvody na ich neskúmanie.

Kombinácie liekov možno odporúčať buď z farmakologických dôvodov alebo na základe klinických náznakov. V prvom prípade musia farmakodynamické a/alebo farmakokinetické štúdie predviesť tie interakcie, ktoré môžu učiť samotnú kombináciu hodnotnou v rámci klinickej praxe. V druhom prípade, kedy ide o dosiahnutie vedeckého opodstatnenia príslušnej kombinácie liekov prostredníctvom klinických pokusov, musí skúmanie stanoviť, či očakávané účinky danej kombinácie možno predviesť na zvieratách, pričom sa skontroluje aspoň dôležitosť akýchkoľvek nežiaducich účinkov. Ak je súčasťou akejkoľvek kombinácie nová účinná látka, táto látka musela byť predtým podrobená podrobným štúdiám.

A.2 **Farmakokinetika**

V kontexte klinických skúšaní sú základné farmakokinetické informácie týkajúce sa akejkoľvek novej účinnej látky vo všeobecnosti užitočné.

Farmakokinetické ciele možno rozdeliť do dvoch hlavných oblastí:

- i.) popisná farmakokinetika, ktorej cieľom je posúdenie základných parametrov ako napríklad celotelové „klírens“, distribučný(é) objem(y), priemerný rezidenčný čas atď.
- ii.) použitie týchto parametrov na preskúmanie vzťahov medzi dávkovacou schémou, koncentráciou v plazme a tkanivách a farmakologickými, terapeutickými alebo toxickými účinkami.

V prípade cieľových živočíšnych druhov sú farmakokinetické štúdie spravidla nevyhnutné na to, aby sa umožnilo používanie liekov s čo najväčšou účinnosťou a bezpečnosťou. Takéto štúdie sú obzvlášť užitočné, nakoľko klinikovi pomáhajú stanovovať dávkovacie schémy (cesta a miesto podania, dávka, dávkovacie intervaly, počet podaní atď.) a rozhodovať sa pre príslušné dávkovacie schémy na základe niektorých populačných premenných (napr. vek, choroba). Takéto štúdie môžu byť efektívnejšie pri veľkom počte zvierat a vo všeobecnosti poskytujú viac informácií než zvyčajné štúdie titrácií dávok.

V prípade nových kombinácií známych dávok, ktoré boli preskúmané v súlade s ustanoveniami tejto smernice nie sú farmakokinetické štúdie pevných kombinácií povinné, ak možno preukázať, že podávaním aktívnych látok ako pevnej kombinácie sa nemenia ich farmakokinetické vlastnosti.

A.2.1 **Biologická dostupnosť/bioekvivalencia**

Vykonajú sa vhodné štúdie biologickej dostupnosti, aby sa stanovila bioekvivalencia:

- v prípade porovnávania reformulovaného lieku s už existujúcim liekom,
- v prípade porovnávania nového spôsobu alebo cesty podania s už zavedeným spôsobom alebo cestou podania,
- vo všetkých prípadoch uvedených v článku 13 ods. 1.

B. ZNÁŠANLIVOSŤ LIEKOV CIELOVÝMI ŽIVOČÍŠNYMI DRUHMI

Úlohou tejto štúdie, ktorej vykonanie je povinné pre všetky živočíšne druhy, pre ktoré je príslušný liek určený, je vykonať pre všetky dané živočíšne druhy skúšania miestnej a všeobecnej znášanlivosti, ktorých účelom je stanoviť prípustné dávky tak, aby bolo zachované primerané bezpečnostné rozpätie a klinické príznaky neznášanlivosti pomocou odporúčanej cesty alebo ciest podania v rozsahu, v ktorom to možno dosiahnuť zvyšovaním terapeutickú dávku a/alebo predĺžovaním trvania liečenia. Správa o skúšaní musí obsahovať čo najviac údajov o očakávaných farmakologických a nežiaducich účinkoch; nežiaduce účinky sa posudzujú s prihliadaním na skutočnosť, že v prípade použitých zvierat môže ísť o zvieratá veľmi vysokej hodnoty.

Príslušný liek sa podáva aspoň odporúčanou cestou podania.

C. REZISTENCIA

Údaje o výskyte rezistentných organizmov sú potrebné v prípade liekov používaných na prevenciu alebo liečenie infekčných chorôb alebo zvierat napadnutých cudzopasníkmi.

Kapitola II
Klinické požiadavky

1. Všeobecné zásady

Účelom klinických skúšaní je predviesť alebo opodstatniť účinok daného veterinárneho lieku po podaní odporúčanej dávky, špecifikovať jeho indikácie a kontraindikácie pre jednotlivé živočíšne druhy, vekové kategórie, plemená a pohlavia, pokyny na jeho použitie, akékoľvek možné nežiaduce účinky a jeho bezpečnosť a znášanlivosť za zvyčajných podmienok použitia.

Pokiaľ nie je opodstatnený iný spôsob, klinické skúšania sa vykonávajú na pokusných zvieratách (kontrolované klinické skúšania). Dosiahnutý účinok by sa mal porovnať s placebom alebo neliečením a/alebo účinkom registrovaného lieku, so známou terapeutickou hodnotou. Uvádzajú sa všetky dosiahnuté výsledky, či už kladné alebo záporné.

Uvedú sa metódy použité na stanovenie diagnózy. Výsledky sa stanovujú použitím kvantitatívnych alebo zvyčajných klinických kritérií. Použijú sa vhodné štatistické metódy, ktorých použitie sa zdôvodní.

V prípade akéhokoľvek veterinárneho lieku, ktorého primárnou úlohou je zvyšovanie výkonnosti, sa osobitná pozornosť venuje:

- druhu živočíšneho produktu,
- kvalite živočíšnych výrobkov (organoletické, nutričné, hygienické a technologické kvality),
- nutričná efektívnosť a rast príslušného zvierata,
- všeobecný zdravotný stav príslušného zvierata.

Pokusné údaje sa potvrdzujú údajmi získanými v praxi za podmienok v teréne.

V prípade, že je žiadateľ pri niektorých terapeutických indikáciách schopný preukázať, že nemôže uviesť vyčerpávajúce údaje o liečivom účinku, pretože:

- a) indikácie, pre ktoré je príslušný liek určený, sú také zriedkavé, že od neho nemožno rozumne očakávať uvedenie vyčerpávajúcich dôkazov;
- b) vyčerpávajúce informácie nie je možné uviesť za súčasného stavu vedeckých vedomostí;

povolenie uvádzať na trh možno udeliť iba za nasledovných podmienok:

- a) príslušný liek sa má vydávať výhradne na predpis a v niektorých prípadoch ho možno podávať iba pod príslym veterinárnym dohľadom;
- b) pribalený leták a akékoľvek iné informácie musia pozornosť veterinára sústrediť na skutočnosť, že dostupné údaje týkajúce sa príslušného lieku sú zatiaľ z niektorých špecifikovaných hľadísk neúplné.

2. **Vykonávanie skúšaní**

Pri vykonávaní všetkých veterinárnych klinických skúšok sa v plnej miere prihliada na podrobný protokol o skúšaní, ktorý sa písomne zaznamená ešte pred začatím daného skúšania. Na dobré podmienky pokusných zvierat dohliada veterinárny dohľad, pričom sa na ne v plnej miere prihliada už pri vypracovávaní protokolu akéhokoľvek skúšania a počas vykonávania samotného skúšania.

Požadujú sa vopred stanovené systematické písomné postupy týkajúce sa organizácie, vykonania, zberu údajov, dokumentácie a overovania klinických skúšaní.

Pred začatím akéhokoľvek skúšania sa musí, po predchádzajúcom informovaní, získať a zdokladovať súhlas vlastníka zvierat, ktoré sa majú v rámci skúšania použiť. Vlastníkovi je nutné písomne oznámiť najmä tie dôsledky vyplývajúce z účasti zvierat na skúšaní, ktoré majú vplyv na následnú manipuláciu s liečenými zvieratami alebo na výrobu potravín z týchto zvierat. Súčasťou dokumentácie skúšania musí byť kópia tohto oznámenia, spolupodpísaná a datovaná vlastníkom zvierat.

Pokiaľ sa skúšanie nevykonáva ako slepé, na označovanie formulácií určených na použitie počas príslušných veterinárnych klinických skúšaní sa analogicky vzťahujú ustanovenia článkov 58, 59 a 60 týkajúce sa označovania veterinárnych liekov. Po označení však musia označenia v každom prípade obsahovať zreteľný a nezmatateľný výraz „určené výhradne pre klinické skúšanie“.

Kapitola III

Údaje a dokumenty

Ako pri akejkoľvek vedeckej práci, spis o účinnosti musí obsahovať úvod vymedzujúci príslušný predmet, sprevádzaný akoukoľvek užitočnou bibliografickou dokumentáciou.

Všetka predklinická a klinická dokumentácia musí byť dostatočne podrobná, aby umožňovala objektívne posúdenie. Uvádzajú sa všetky štúdie a skúšania, bez ohľadu na to, či vyznievajú v prospech alebo neprospech žiadateľa.

1. **Záznamy predklinických pozorovaní**

Kedykoľvek je to možné, uvádzajú sa údaje o výsledkoch:

- a) skúšaní preukazujúcich farmakologické účinky;
- b) skúšaní preukazujúcich farmakologické mechanizmy zodpovedné za liečivý účinok;
- c) skúšaní preukazujúcich hlavné farmakokinetické procesy.

Ak sa počas týchto skúšaní dosiahnu neočakávané výsledky, musia byť uvedené podrobne.

Okrem toho sa vo všetkých predklinických štúdiách uvádzajú tieto údaje:

- a) súhm;
- b) podrobný protokol pokusu popisujúci použité metódy, zariadenia a materiály, údaje ako druh, vek, hmotnosť, pohlavie, počet, plemeno alebo línia zvierat, totožnosť zvierat, podávané dávky, cesta a harmonogram podávania;
- c) štatistická analýza výsledkov, ak je to relevantné;
- d) objektívny rozbor dosiahnutých výsledkov, vedúci k záverom o bezpečnosti a účinnosti príslušného lieku.

Úplné alebo čiastočné neuvedenie týchto údajov musí byť vysvetlené.

2.1. **Záznamy klinických pozorovaní**

Každý z výskumníkov dodá všetky údaje na samostatných listoch v prípade liečenia jednotlivého zvieratá a na skupinových listoch v prípade hromadného liečenia.

Dodané údaje musia mať nasledovnú podobu:

- a) meno, adresa, funkcia a odborná spôsobilosť zodpovedného výskumníka;
- b) miesto a dátum liečenia; meno a adresa vlastníka zvierat;

- c) údaje zo skúšobného protokolu, popisujúce použité metódy, vrátane metód náhodnosti a slepých testov, údaje ako cesta podania, harmonogram podávania, dávka, totožnosť pokusných zvierat, druhy, plemená, plemenné skupiny, vek, hmotnosť, pohlavie, fyziologický stav;
- d) metóda chovu a kŕmenia, pričom sa uvádza zloženie krmiva a povaha a množstvo akýchkoľvek prísad obsiahnutých v krmivách;
- e) história prípadov (čo najúplnejšia), výskyt a priebeh akýchkoľvek vracajúcich sa chorôb;
- f) diagnóza a prostriedky, ktorými bola určená;
- g) príznaky a závažnosť choroby, ak je to možné, v súlade so zvyčajnými kritériami;
- h) presná identifikácia formulácie použitej v počas príslušného klinického skúšania;
- i) dávkovanie príslušného lieku, metóda, cesta a frekvencia podania a preventívne opatrenia vykonané počas podávania (trvanie injekcie atď.), ak boli vykonané;
- j) trvanie liečenia a doba následného pozorovania;
- k) všetky údaje o liekoch (iných, ako tých, ktoré sú predmetom záznamov) podaných v dobe vyšetrovania, buď pred alebo súčasne so skúšaným liekom a, v druhom prípade, údaje o pozorovaných interakciách;
- l) všetky výsledky klinických skúšaní (vrátane nepriaznivých alebo záporných výsledkov), spolu s úplným prehlásením o klinických pozorovaniach a výsledkami objektívnych skúšaní účinnosti (laboratórne analýzy, fyziologické skúšania), potrebnými na posúdenie príslušnej žiadosti; musia byť uvedené použité techniky, ako aj vysvetlenie dôležitosti akýchkoľvek odchýlok výsledkov (napr. rozptyl pri jednotlivých metódach, rozptyl pri jednotlivých zvieratách alebo účinkoch príslušného lieku); preukázanie farmakodynamického účinku na zvieratách samo osebe nepostačuje na opodstatnenie záverov týkajúcich sa akéhokoľvek liečivého účinku;
- m) všetky údaje o akýchkoľvek nezamýšľaných účinkoch, bez ohľadu na to, či sú škodlivé alebo nie, a akýchkoľvek následne prijatých opatreniach; ak je to možné, vyšetrí sa vzťah príčina-účinnosť;
- n) účinok na výkonnosť zvierat (napr. nosnosť vajec, dojivosť a reprodukčná funkcia);
- o) účinky na kvalitu potravín vyrobených z liečených zvierat, najmä v prípade liekov určených na zvyšovanie výkonnosti;
- p) záver týkajúci sa každého individuálneho prípadu, alebo, ak ide o hromadné liečenie, každého hromadného prípadu.

Neuvedenie jedného alebo viacerých z písm. a) až p) musí byť opodstatnené.

Držiteľ povolenia na uvádzanie na trh vykoná všetky opatrenia potrebné na zabezpečenie toho, aby pôvodné dokumenty, predstavujúce základ dodaných údajov, boli uchované aspoň po dobu piatich rokov po tom, čo príslušný veterinárny liek prestane byť registrovaný.

2.2. Zhrnutie a závery klinických pozorovaní

Pri každom klinickom skúšaní sa klinické pozorovania zhrnú do prehľadu skúšaní a ich výsledkov, pričom sa uvádza najmä:

- a) počet kontrol, počet liečených zvierat, či už individuálne alebo hromadne, spolu s rozdelením podľa živočíšneho druhu, plemena alebo línie, veku a pohlavia;
- b) počet zvierat stiahnutých predčasne zo skúšaní a dôvody takýchto stiahnutí;
- c) v prípade pokusných zvierat, skutočnosť, či:
 - neboli liečené;
 - im bolo podané placebo (liek len s psychologickým účinkom);
 - im bol podaný iný registrovaný liek so známym účinkom;
 - im bola podaná skúmaná účinná látka v inej formulácii alebo inou cestou podania;

- d) frekvencia pozorovaných nežiaducich účinkov;
- e) pozorovania účinku na výkonnosť (napr. nosnosť vaječ, doživnosť, reprodukčná funkcia a kvalita potravín);
- f) údaje týkajúce sa pokusných zvierat, ktoré môžu byť ohrozené vzhľadom na ich vek, spôsob ich chovu alebo kŕmenia, alebo účel, na ktorý sú určené, alebo zvierat, na ktoré treba brať osobitný zreteľ vzhľadom na ich fyziologický alebo patologický stav;
- g) štatistické vyhodnotenie výsledkov, ak ho príslušný program skúšaní vyžaduje.

Z dôkazov získaných pokusmi nakoniec výskumník vyvodí všeobecné závery, pričom vyjadrí svoje stanovisko k neškodnosti príslušného lieku za navrhovaných podmienok používania, jeho liečivému účinku a uvedie akékoľvek užitočné informácie týkajúce sa indikácií a kontraindikácií, dávkovania a priemernej doby trvania liečenia a, podľa vhodnosti, akýchkoľvek pozorovaných interakcií s inými liekmi alebo prísadami krmív, ako aj akýchkoľvek preventívnych opatrení, ktoré sa majú vykonať počas liečby a klinických symptómov predávkovania.

V prípade liekov tvorených pevnými kombináciami výskumník taktiež vyvodí závery týkajúce sa bezpečnosti a účinnosti daného lieku porovnaním so samostatným podaním príslušných účinných látok.

3. Záverečná správa odborníka

Záverečná správa odborníka musí obsahovať podrobnú kritickú analýzu všetkej predklinickej a klinickej dokumentácie, prihliadajúc na stav vedeckých vedomostí v dobe podania príslušnej žiadosti, spolu s podrobným súhrnom odovzdaných výsledkov skúšaní a presnými bibliografickými odkazmi.

HLAVA II

Požiadavky na imunologické veterinárne prípravky.

Bez toho, aby boli dotknuté osobitné požiadavky stanovené právnymi predpismi spoločenstva pre ozdravovanie a zvládanie chorôb zvierat, sa na imunologické veterinárne prípravky vzťahujú nasledovné požiadavky.

ČASŤ 5

Súhrn dokumentácie

A. SPRÁVNE ÚDAJE

Imunologický veterinárny prípravok, ktorý je predmetom žiadosti, musí byť identifikovaný názvom a názvom účinných látok, spolu so silou a liekovou formou, spôsobom a cestou podania a popisom jeho konečnej obchodnej úpravy.

Uvádza sa názov a adresa žiadateľa, spolu s názvom a adresou výrobcu a miest podieľajúcich sa na jednotlivých fázach výroby (vrátane výrobcu hotového lieku a výrobcu(ov) účinnej látky(ok)) a, kde je to vhodné, názvom a adresou dovozcu.

Žiadateľ identifikuje počet a názvy jednotlivých zväzkov tvoriacich odovzdanú sprievodnú dokumentáciu žiadosti a určí, ak je to vhodné, aké vzorky odovzdáva.

K správnym údajom sa pripájajú kópie dokumentu preukazujúceho, že príslušný výrobca má povolenie vyrábať imunologické veterinárne prípravky, tak, ako je to uvedené v článku 44 (spolu so stručným popisom miesta výroby). Okrem toho sa uvádza aj zoznam organizmov, s ktorými sa na danom mieste výroby manipuluje.

Žiadateľ odovzdá zoznam krajín, v ktorých bolo povolenie už udelené, kópie všetkých prehľadov charakteristických vlastností lieku podľa článku 14, tak, ako ich schválili členské štáty, a zoznam krajín, v ktorých bola odovzdaná žiadosť o udelenie povolenia.

B. PREHLAD CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Žiadateľ navrhne prehľad charakteristických vlastností lieku podľa článku 14 tejto smernice.

Žiadateľ navyiac poskytne jednu alebo viacero vzoriek alebo predajných vzoriek obchodnej úpravy príslušného imunologického veterinárneho prípravku spolu s pribaleným letákom, ak je požadovaný.

C. SPRÁVY ODBORNÍKOV

V súlade s článkom 15 ods. 2 a 3 musí žiadateľ poskytnúť správy odborníkov o všetkých aspektoch dokumentácie.

Každá správa odborníkov musí pozostávať z kritického vyhodnotenia rozličných skúšaní vykonaných v súlade s touto smernicou a poukazovať na všetky údaje významné pre dané vyhodnotenie. Príslušný odborník uvedie svoje stanovisko k tomu, či boli poskytnuté dostatočné záruky týkajúce sa kvality, bezpečnosti a účinnosti daného lieku. Súhrn faktov nepostačuje.

Všetky dôležité údaje sa zhrnú v dodatku k správe odborníka, vždy, keď je to možné, v tabuľkách alebo grafickej podobe. Správa odborníka a súhrny musia obsahovať presné krížové odkazy na informácie uvedené v hlavnej dokumentácii.

Každá správa odborníka musí byť vypracovaná osobou s vhodnou odbornou spôsobilosťou a skúsenosťami. Príslušný odborník ju podpíše a označí dátumom, pričom k správe musia byť pripojené stručné informácie o vzdelaní, odborných školeniach a pracovných skúsenostiach daného odborníka. Uvedie sa profesionálny vzťah odborníka k žiadateľovi.

ČASŤ 6

Analytické skúšania (fyzikálno-chemické, biologické alebo mikrobiologické) imunologických veterinárnych prípravkov

Všetky použité skúšobné postupy musia zodpovedať stavu vedeckého pokroku v danom čase a musí ísť o schválené postupy; žiadateľ musí poskytnúť výsledky schvaľovacích štúdií.

Všetky skúšobné postupy musia byť popísané s dostatočnou presnosťou a podrobnosťou tak, aby ich bolo možné zopakovať v rámci kontrolných skúšaní vykonávaných na požiadanie kompetentného orgánu; akékoľvek použité zvláštne zariadenie alebo vybavenie sa dostatočne podrobne popíše, ak je to možné, pripojí sa nákres. Vzorce laboratórnych činidiel sa doplnia, ak je to potrebné, spôsobom ich výroby. V prípade skúšobných postupov uvedených v Európskom liekopise alebo liekopise príslušného členského štátu možno tento popis nahradiť podrobným odkazom na príslušný liekopis.

A. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ÚDAJE O ZLOŽKÁCH

Údaje a dokumenty, ktoré musia sprevádzať žiadosti o registráciu podľa článku 12 ods. 3 písm. c), musia byť predkladané v súlade s nasledovnými požiadavkami.

1. Kvalitatívne údaje

Pod pojmom „kvalitatívne údaje“ o všetkých zložkách imunologického veterinárneho prípravku sa rozumie označenie alebo opis:

- účinnej látky(ok),
- zložiek prídavných látok,
- zložky(iek) pomocných látok, bez ohľadu na ich pôvod alebo použité množstvo, vrátane farbív, konzervačných látok, prídavných látok, stabilizátorov, zahusťovacích látok, emulgátorov, chuťových a aromatických látok atď.
- zložiek konkrétnej liekovej formy podávanej zvieratám.

Tieto údaje musia byť doplnené akýmkoľvek relevantnými údajmi týkajúcimi sa obalu a, kde je to vhodné, aj spôsobu jeho uzatvárania, spolu s údajmi o príslušenstve, s ktorým sa imunologický veterinárny liek bude používať alebo podávať a ktoré bude dodané s príslušným liekom.

2. Pod pojmom „zvyčajná terminológia“, ktorá sa má používať pri popise zložiek imunologických veterinárnych prípravkov, sa, napriek uplatňovaniu ostatných ustanovení článku 12 ods. 3 písm. c), rozumie:

- v prípade látok uvedených v Európskom liekopise, alebo, ak tam daná látka nie je uvedená, v národnom liekopise niektorého z členských štátov, hlavný názov uvedený v záhlaví príslušnej monografie, ktorý bude povinný pre všetky takéto látky, spolu s odkazom na príslušný liekopis,

- v prípade iných látok, medzinárodný generický názov odporúčaný Svetovou zdravotníckou organizáciou, ktorý môže byť sprevádzaný iným generickým názvom, alebo, ak to nie je možné, presné vedecké označenie; látky bez medzinárodného generického názvu alebo vedeckého označenia sa popisujú vyhlásením o tom, ako a z čoho boli pripravené, doplneným, kde je to vhodné, o akékoľvek ostatné relevantné údaje,
- v prípade farbív, označenie kódom „E“, priradeným k daným farbivám smernicou Rady 78/25/EHS.

3. Kvantitatívne údaje

Pre uvedenie „kvantitatívnych údajov“ o účinných látkach akéhokoľvek imunologického veterinárneho prípravku je potrebné, vždy keď je to možné, špecifikovať príslušný počet organizmov, obsah špecifických proteínov, hmotnosť, počet Medzinárodných jednotiek (IU) alebo počet jednotiek biologickej účinnosti na jednotku dávky alebo objemu a, čo sa prídavných látok a zložiek pomocných látok týka, hmotnosť alebo objem každej z nich, pričom sa riadne prihliada na údaje uvedené v oddieli B.

V prípade, že existuje definovaná Medzinárodná jednotka biologickej účinnosti, použije sa.

Jednotky biologickej účinnosti, pre ktoré neexistujú zverejnené údaje, sa vyjadria spôsobom, ktorý zabezpečí jednoznačné informácie o účinnosti zložiek, t. j. uvedením imunologického účinku, na ktorom je založený spôsob stanovovania dávky.

4. Vývoj lieku

Predkladá sa vysvetlenie týkajúce sa výberu zloženia, zložiek a obalov. Toto vysvetlenie musí byť podporené vedeckými údajmi o vývoji daného lieku. Musí byť uvedené akékoľvek predávkovanie účinných látok, spolu s jeho zdôvodnením. Je nutné predviesť účinnosť akéhokoľvek konzervačného systému.

B. OPIS VÝROBNÉHO POSTUPU HOTOVÉHO LIEKU

Opis výrobného postupu sprevádzajúci žiadosť o registráciu podľa článku 12 ods. 3 písm. d) musí byť vypracovaný spôsobom, ktorý ponúka primeraný prehľad povahy použitých operácií.

Opis musí preto obsahovať aspoň:

- jednotlivé výrobné fázy (vrátane purifikačných postupov), tak, aby bolo možné posúdiť reprodukovateľnosť výrobného postupu a riziká nežiaducich účinkov hotového lieku, ako napríklad mikrobiologické znečistenie,
- v prípade nepretržitej výroby, úplné údaje týkajúce sa preventívnych opatrení, ktoré sa vykonali s cieľom zabezpečiť rovnorodosť a konzistentnosť každej šarže hotového lieku,
- uvedenie látok, ktoré počas výroby zaniknú,
- údaje o zmiešavaní, spolu s kvantitatívnymi údajmi o všetkých použitých látkach,
- vyhlásenie o fázach výroby, v ktorých sa vykonáva odber vzoriek s cieľom priebežných kontrolných skúšaní.

C. VÝROBA A KONTROLA SUROVÍN

Pre potreby tohto odseku sa pod pojmom „suroviny“ rozumejú všetky zložky príslušného imunologického prípravku, použité počas jeho výroby. Živé pôdy používané na výrobu účinnej látky sa považujú za jednu surovinu.

V prípade:

- akejkolvek účinnej látky neuvedenej v Európskom liekopise alebo v liekopise ktoréhokoľvek členského štátu,
- akejkolvek účinnej látky uvedenej v Európskom liekopise alebo v liekopise ktoréhokoľvek členského štátu, pripravenej postupom, pri ktorom je pravdepodobný vznik nečistôt neuvedených v monografii liekopisu a pre ktorú príslušná monografia nespĺňa podmienky na zodpovedajúcu kontrolu jej kvality,

ktorú vyrába osoba iná ako žiadateľ, môže žiadateľ zariadiť, aby podrobný popis výrobného postupu, kontrol počas výroby a schvaľovacieho procesu dodal príslušným orgánom priamo výrobca danej účinnej látky. V takomto prípade však výrobca musí poskytnúť žiadateľovi všetky údaje, ktoré môžu byť pre žiadateľa potrebné na to, aby za príslušný liek prevzal zodpovednosť. Výrobca písomne potvrdí žiadateľovi, že zabezpečí rovnorodosť jednotlivých šarží a nebude meniť výrobný postup alebo výrobné parametre bez toho, aby informoval žiadateľa. Dokumenty a údaje týkajúce sa takejto žiadosti o zmenu sa doručia príslušným orgánom.

Údaje a dokumenty sprevádzajúce žiadosť o registráciu podľa článku 12 ods. 3 písm. i) a j) a článku 13 ods. 1 musia obsahovať výsledky skúšaní týkajúcich sa kontroly kvality všetkých použitých zložiek. Odovzdávajú sa podľa nasledovných ustanovení.

1. Suroviny uvedené v liekopisoch

Na všetky látky uvedené v Európskom liekopise sa vzťahujú monografie uvedené v tomto liekopise.

V prípade iných látok môže každý členský štát pre lieky vyrábané na jeho území vyžadovať dodržiavanie svojho vlastného národného liekopisu.

Zložky, ktoré spĺňajú podmienky Európskeho liekopisu alebo liekopisu niektorého z členských štátov sa považujú za zložky, ktoré dostatočne spĺňajú ustanovenia článku 12 ods. 3 písm. i). V takomto prípade možno popis analytických postupov nahradiť podrobným odkazom na príslušný liekopis.

V prípadoch, kedy príslušná látka nie je popísaná v Európskom liekopise ani v liekopise ktoréhokoľvek členského štátu, možno akceptovať odkaz na liekopisy tretej krajiny; v takýchto prípadoch sa odovzdáva príslušná monografia, sprevádzaná, kde je to potrebné, prekladom, za ktorý je zodpovedný žiadateľ.

Farbivá musia v každom prípade spĺňať požiadavky smernice Rady 78/25/EHS.

Rutinne skúšania vykonávané pre každú šaržu surovín musia byť zhodné so skúšaniami uvedenými v žiadosti o registráciu. Ak sa použijú skúšania iné, než tie, ktoré sú uvedené v príslušnom liekopise, musí byť predložený dôkaz o tom, že suroviny spĺňajú požiadavky na kvalitu daného liekopisu.

V prípadoch, kedy špecifikácia alebo iné ustanovenia uvedené v ktorejkoľvek monografii v Európskom liekopise alebo v národnom liekopise ktoréhokoľvek členského štátu môžu byť z hľadiska zabezpečenia kvality danej látky nepostačujúce, môžu kompetentné orgány požiadať držiteľa registrácie o vhodnejšie špecifikácie.

V

prípadoch, kedy akákoľvek surovina nie je popísaná v Európskom liekopise ani v liekopise ktoréhokoľvek členského štátu, možno akceptovať súlad s monografiou liekopisu tretej krajiny; v takýchto prípadoch odovzdá žiadateľ kópiu príslušnej monografie sprevádzanú, kde je to potrebné, schválením skúšobných postupov uvedených v danej monografii a, podľa potreby, prekladom. Pri účinných zložkách sa predkladá predvedenie schopnosti príslušnej monografie zodpovedajúco kontrolovať ich kvalitu.

2. Suroviny neuvedené v liekopisoch

2.1. Suroviny biologického pôvodu

Opis sa uvádza v podobe monografie.

Výroba očkovacích látok musí byť, kedykoľvek je to možné, založená na systéme kmeňových východiskových kultúr a zavedených bunkových bánk. Pri výrobe imunologických veterinárnych prípravkov zložených zo sér sa uvádza pôvod, všeobecný zdravotný stav a imunologický stav produkujejúcich zvierat; používajú sa zadefinované súbory surovín.

Opíše a zdokumentuje sa pôvod a história surovín. V prípade geneticky upravovaných surovín musí byť súčasťou takýchto informácií napríklad popis východiskových buniek alebo kmeňov, skladba expresného vektora (názov, pôvod, funkcia replikónu, enhancera promotora a ostatných regulačných prvkov), kontrola účinne vloženéj sekvencie DNK alebo RNK, oligonukleotidové sekvencie plazmidového vektora v bunkách, plazmid používaný na kotransfekciu, pridané alebo vymazané gény, biologické vlastnosti hotového konštruktu a expresovaných génov, číslo kópie a genetická stabilita.

Východiskové kultúry, vrátane bunkových bánk a surového séra pre výrobu antiséra, sa testujú na totožnosť a prítomnosť cudzích mikroorganizmov.

Uvádzajú sa informácie o všetkých látkach biologického pôvodu použitých v ktorejkoľvek fáze výrobného procesu. Tieto informácie sa musia skladať z:

- údajov o zdroji materiálov,
- údajov o akomkoľvek vykonanom spracovaní, čistení alebo inaktivácii, spolu s údajmi o schválení týchto procesov a kontrolách počas týchto procesov,
- údaje o akýchkoľvek skúšaních znečistenia vykonaných pre každú šaržu danej látky.

Ak sa zistí prítomnosť cudzích mikroorganizmov alebo existuje podozrenie na ich prítomnosť, príslušný materiál sa vyradí alebo použije za veľmi výnimočných okolností, výhradne vtedy, keď ďalšie spracovanie lieku zaručuje ich likvidáciu a/alebo inaktiváciu; likvidáciu a/alebo inaktiváciu takýchto cudzích mikroorganizmov je nutné preukázať.

Pri použití bunkových bánk sa musí preukázať, že vlastnosti buniek zostali nezmenené až do najvyššej úrovne pasážovania používanej pre výrobu.

Pri živých oslabených očkovacích látkach je nutné uviesť dôkaz stálosti parametrov oslabenia príslušnej východiskovej kultúry.

Ak je to požadované, odovzdávajú sa kompetentným orgánom vzorky biologických surovín alebo činidiel použitých počas skúšobných postupov, aby kompetentné orgány mohli zariadiť vykonanie kontrolných skúšaní.

2.2. Suroviny nebiologického pôvodu

Opis sa uvádza v podobe monografie pod nasledovnými záhlaviami:

- názov suroviny spĺňajúci požiadavky bodu 2 oddielu A sa dopĺňa akýmikoľvek obchodnými alebo vedeckými synonymami,
- popis suroviny uvedený vo forme podobnej forme použitej v popisnej položke Európskeho liekopisu,
- funkcia suroviny,
- spôsoby určovania jej totožnosti,
- čistota sa opisuje vo vzťahu k celkovému množstvu predvídateľných nečistôt, najmä tých, ktoré môžu mať škodlivý účinok a, ak je to potrebné, tých, ktoré, s prihliadnutím na kombináciu látok, na ktorú sa vzťahuje príslušná žiadosť, môžu nežiaduco ovplyvniť stálosť daného lieku alebo skresliť výsledky analýz. Uvedie sa stručný popis skúšaní vykonaných s cieľom stanovenia čistoty každej šarže príslušnej suroviny,
- uvádzajú sa akékoľvek zvláštne preventívne opatrenia, ktoré môžu byť potrebné počas skladovania danej suroviny a, ak je to potrebné, jej doba použiteľnosti.

D. OSOBITNÉ OPATRENIA TÝKAJÚCE SA OCHRANY PRED PRENOSOM SPONGIFORMNÝCH ENCEFALOPATIÍ ZVIERAT

Žiadateľ musí preukázať, že príslušný veterinárny liek sa vyrába v súlade s Oznámením o pokynoch pre minimalizáciu rizika prenosu pôvodcov spongiformnej encefalopatie prostredníctvom veterinárnych liekov a jeho aktualizáciami, zverejnenými Európskou komisiou v zväzku 7 jej publikácie „Pravidlá riadiace lieky v Európskom spoločenstve“.

E. KONTROLNÉ SKÚŠANIA POČAS VÝROBY

1. Údaje a dokumenty sprevádzajúce žiadosť o povolenie uvádzať na trh podľa článku 12 ods. 3 písm. i) a j) a článku 13 ods. 1 musia obsahovať údaje týkajúce sa kontrolných skúšaní lieku vykonávaných na medziproduktoch s cieľom overiť konzistentnosť výrobného procesu a hotového lieku.

2. V prípade inaktivovaných alebo detoxifikovaných očkovacích látok sa inaktivácia alebo detoxifikácia skúša počas každého jednotlivého spustenia výroby ihneď po ukončení inaktivačného alebo detoxifikačného procesu.

F. KONTROLNÉ SKÚŠANIA HOTOVÉHO LIEKU

Údaje a dokumenty sprevádzajúce žiadosť o povolenie uvádzať na trh podľa článku 12 ods. 3 písm. i) a j) a článku 13 ods. 1 musia obsahovať údaje týkajúce sa kontrolných skúšaní hotového lieku. V prípade, že existujú vhodné monografie, je nutné pri použití skúšobných postupov a limitov, iných, ako sú postupy a limity uvedené vo všeobecných monografiách Európskeho liekopisu, alebo v prípade, že v ňom nie sú uvedené, v národnom liekopise ktoréhokoľvek členského štátu, predložiť dôkaz, že príslušný hotový liek, ak by bol podrobený skúšaniam podľa týchto monografií, by splnil požiadavky na kvalitu daného liekopisu pre príslušnú liekovú formu. V žiadosti o povolenie uvádzať na trh sa musia uviesť tie skúšania, ktoré sa vykonávajú na reprezentatívnych vzorkách každej šarže hotového výrobku. Uvádza sa frekvencia skúšaní, ktoré sa nevykonávajú pre každú šaržu. Uvádzajú sa limity pri prepustení lieku z výroby.

1. Všeobecné charakteristické vlastnosti hotového lieku

Niektoré skúšania všeobecných charakteristických vlastností akéhokoľvek lieku musia byť súčasťou skúšaní hotového lieku, aj keď už boli vykonané počas výrobného procesu.

Tieto skúšania sa týkajú, kde je to možné, kontroly priemerných hmotností a ich maximálnych odchýlok, mechanických, fyzikálnych alebo mikrobiologických skúšaní, fyzikálnych vlastností, ako je hustota, pH, index lomu atď. Žiadateľ v každom jednotlivom prípade uvedie pre každú z týchto vlastností špecifikácie s vhodnými intervalmi spoľahlivosti.

2. Určovanie totožnosti a skúšanie účinnej látky(ok)

Pri všetkých skúšaníach je nutné uviesť popis techník analýzy hotového lieku s dostatočnou presnosťou a podrobnosťou tak, aby ich bolo možné jednoducho reprodukovať.

Skúšanie biologickej účinnosti účinnej látky(ok) sa vykonáva buď na reprezentatívnej vzorke z výrobných šarží alebo na množstve individuálne analyzovaných jednotiek dávky.

Kde je to potrebné, vykoná sa aj osobitné skúšanie s cieľom určenia totožnosti danej látky.

V niektorých výnimočných prípadoch, kedy by si vykonanie skúšaní účinných látok, ktorých je veľmi veľký počet alebo ktoré sú prítomné vo veľmi malých množstvách vyžadovalo komplikované skúmanie, ktorého vykonanie by bolo pri každej výrobnej šarži zložité, možno skúšanie jednej alebo viacerých účinných látok hotového lieku vynechať, avšak výhradne za výslovnej podmienky, že takéto skúšania sa vykonajú počas jednotlivých fáz výrobného procesu a to čo najneskôr. Túto úlavu nemožno rozšíriť aj na charakterizáciu daných látok. Táto zjednodušená technika sa doplní akoukoľvek metódou kvantitatívneho hodnotenia, ktorá kompetentnému orgánu umožní overiť súlad daného imunologického veterinárneho lieku s jeho vzorcom po jeho umiestnení na trh.

3. Určovanie totožnosti a skúšanie prídavných látok

V miere, v ktorej sú k dispozícii príslušné skúšobné postupy, sa pri hotovom lieku overuje množstvo a povaha prídavných látok a ich zložiek.

4. Určovanie totožnosti a skúšanie pomocných zložiek

V miere, v ktorej je to potrebné, sa príslušná pomocná zložka(y) musí podrobiť aspoň skúšaniam určovania totožnosti.

Skúšobný postup navrhnutý pre určovanie totožnosti farbív musí umožňovať overenie skutočnosti, či sú dané farbivá uvedené v zozname pripojenom k smernici 78/25/EHS.

Pre konzervačné látky je povinné skúšanie horného a spodného limitu a pre akúkoľvek inú pomocnú zložku, ktorá môže mať nežiaduce účinky, je povinné skúšanie horného limitu.

5. Skúšania bezpečnosti

Okrem výsledkov skúšaní odovzdaných podľa časti 7 tejto prílohy sa odovzdávajú aj údaje týkajúce sa skúšaní bezpečnosti. Pri týchto skúšaníach by v optimálnom prípade malo ísť o štúdie predávkovania vykonané aspoň pre jeden z najcitlivejších cieľových druhov a aspoň pre tú odporúčanú cestu podania, ktorá predstavuje najväčšie riziko.

6. Skúšania sterilnosti a čistoty

V závislosti na povahe príslušného imunologického veterinárneho prípravku, spôsobe a podmienkach jeho výroby sa musia vykonať vhodné skúšania preukazujúce neprítomnosť znečistenia cudzími mikroorganizmami alebo inými látkami.

7. Inaktivácia

Kde je to vhodné, podrobí sa liek v konečnom obale skúšaniam, ktoré overí jeho inaktiváciu.

8. Zvyšková vlhkosť

Každá šarža akéhokoľvek lyofilizovaného lieku sa musí podrobiť skúšaniam zvyškovej vlhkosti.

9. Rovnorodosť jednotlivých šarží

Aby sa zabezpečilo, že účinnosť lieku je možné reprodukovať v rámci jednotlivých šarží a preukázal sa súlad s príslušnými špecifikáciami, vykonajú sa pre každý konečný produkt alebo každú šaržu hotového lieku skúšania účinnosti založené na metódach in vitro alebo in vivo, vrátane vhodných referenčných materiálov, ak sú k dispozícii.

G. SKÚŠANIA STÁLOSTI

Údaje a dokumenty sprevádzajúce žiadosť o povolenie uvádzať na trh podľa článku 12 ods. 3 písm. f) a i) sa odovzdávajú v súlade s nasledovnými požiadavkami.

Uvedie sa popis skúšaní vykonaných s cieľom podporiť dobu použiteľnosti navrhovanú žiadateľom. V prípade týchto skúšaní musí ísť vždy o štúdie vykonávané v reálnom čase; vykonávajú sa pre dostatočne veľký počet šarží vyrobených podľa popísaného výrobného procesu a pre lieky uchovávané v konečnom obale(och); súčasťou týchto skúšaní sú skúšania biologickej a fyzikálno-chemickej stálosti.

Záver musí obsahovať výsledky analýz, ktoré opodstatňujú navrhovanú dobu použiteľnosti za všetkých odporúčaných podmienok uchovávania.

V prípade výrobkov podávaných v krmivách je podľa potreby taktiež nutné uviesť informácie o dobe použiteľnosti príslušného lieku pri jednotlivých fázach zmiešavania, za predpokladu, že liek sa primiešava podľa odporúčaných pokynov.

Ak si akýkoľvek hotový výrobok pred podaním vyžaduje rekonštitúciu, sú povinné aj údaje o navrhovanej dobe použiteľnosti pre liek rekonštituovaný podľa odporúčaní. Uvádzajú sa aj údaje podporujúce navrhovanú dobu použiteľnosti daného rekonštituovaného lieku.

ČASŤ 7**Skúšania bezpečnosti****A. ÚVOD**

1. Skúšania bezpečnosti musia preukazovať možné riziká príslušného imunologického veterinárneho prípravku, ktoré sa môžu pri zvieratách vyskytnúť za navrhovaných podmienok používania; tieto riziká sa vyhodnocujú vo vzťahu k možným prínosom daného lieku.

Ak sa imunologické veterinárne prípravky skladajú zo živých organizmov, najmä tých, ktoré by mohli byť vylučované očkovanými zvieratami, vyhodnotí sa možné riziko ohrozenia neočkovaných zvierat rovnakého alebo akéhokoľvek iného živočíšneho druhu, ktorý týmto organizmom môže byť vystavený.

2. Údaje a dokumenty sprevádzajúce žiadosť o povolenie uvádzať na trh podľa článku 12 ods. 3 písm. j) a 13 ods. 1 sa odovzdávajú v súlade s požiadavkami oddielu B.
3. Členské štáty zabezpečia, aby sa laboratórne skúšania vykonávali v súlade so zásadami správnej laboratórnej praxe stanovenými smernicami Rady 87/18/EHS a 88/320/EHS.

B. VŠEOBECNÉ POŽIADAVKY

1. Skúšania bezpečnosti sa vykonávajú na cieľových živočíšnych druhoch.
2. Použitá dávka musí byť odporúčaným množstvom daného lieku a musí obsahovať maximálny titer alebo účinnosť, pre ktorú bola príslušná žiadosť podaná.
3. Vzorka použitá na skúšanie bezpečnosti musí byť odobratá zo šarže alebo šarží vyrobených podľa výrobného procesu popísaného v žiadosti o povolenie uvádzať na trh.

C. LABORATÓRNE SKÚŠANIA**1. Bezpečnosť podania jednej dávky**

Príslušný imunologický veterinárny liek sa podá v odporúčanej dávke každou odporúčanou cestou podania zvieratám každého druhu a kategórie, pre ktoré je určený, vrátane zvierat s minimálnym vekom umožňujúcim podanie. Na zvieratách sa pozorujú a skúmajú príznaky systémových a miestnych reakcií. Kde je to vhodné, tieto štúdie musia obsahovať podrobné posmrtné makroskopické a mikroskopické preskúmanie miesta vpichu injekcie. Zaznamenajú sa aj ostatné objektívne kritéria, ako napríklad rektálna teplota a merania výkonnosti.

Zvieratá sa pozorujú a skúmajú do doby, kedy už nemožno očakávať žiadne reakcie, avšak trvanie doby pozorovania a skúmania musí v každom prípade trvať aspoň 14 po podaní daného lieku.

2. Bezpečnosť podania jednej dávky, ktorá spôsobí predávkovanie

Zvieratám najcitlivejších kategórií cieľových živočíšnych druhov sa každou z odporúčaných ciest podania podá taká dávka príslušného imunologického veterinárneho prípravku, ktorá spôsobí predávkovanie. Na zvieratách sa pozorujú a skúmajú príznaky systémových a miestnych reakcií. Zaznamenajú sa aj ostatné objektívne kritéria, ako napríklad rektálna teplota a merania výkonnosti.

Zvieratá sa pozorujú a skúmajú po dobu aspoň 14 po podaní daného lieku.

3. Bezpečnosť opakovaného podania jednej dávky

Je možné požadovať opakované podanie jednej dávky, aby sa odhalili akékoľvek nežiaduce účinky vyvolávané takýmto podávaním. Tieto skúšky sa vykonávajú na najcitlivejších kategóriách cieľových živočíšnych druhov za použitia odporúčanej cesty podania.

Na zvieratách sa pozorujú a skúmajú príznaky systémových a miestnych reakcií po dobu aspoň 14 po podaní daného lieku. Zaznamenajú sa aj ostatné objektívne kritéria, ako napríklad rektálna teplota a merania výkonnosti.

4. Preskúmanie rozmnožovacej výkonnosti

Preskúmanie rozmnožovacej výkonnosti je nutné zvážiť, keď údaje naznačujú, že suroviny, z ktorých je vyrobený príslušný liek, môžu v tomto ohľade predstavovať rizikový faktor. Za použitia odporúčanej dávky a každej z odporúčaných ciest podania sa skúma rozmnožovacia výkonnosť samcov a negravidných a gravidných samíc. Navyše sa skúmajú škodlivé účinky na potomstvo, ako aj účinky spôsobujúce vznik vývojových defektov a účinky vyvolávajúce prerušenie gravidity.

Tieto štúdie môžu byť súčasťou štúdií bezpečnosti popísaných v odseku 1.

5. Preskúmanie imunologických funkcií

V prípadoch, kedy príslušný imunologický veterinárny prípravok môže nežiaducim spôsobom ovplyvniť imunitnú reakciu očkovaného zvierata alebo jeho potomstva, vykonajú sa vhodné skúšania imunologických funkcií.

6. Osobitné požiadavky na živé očkovacie látky:**6.1. Šírenie kmeňa očkovacej látky**

Preskúma sa šírenie kmeňa očkovacej látky z očkovaných zvierat na neočkované, pričom sa použije tá odporúčaná cesta podania, ktorá čo najpravdepodobnejšie spôsobí takéto šírenie. Okrem toho môže byť nutné preskúmať i šírenie na také iné živočíšne druhy než cieľové, ktoré môžu byť kmeňomlivej očkovacej látky ľahko napadnuteľné.

6.2. Rozširovanie v očkovanom zvierati

Výkaly, moč, mlieko, vajcia, nosné a iné výtoky sa podrobia skúšaniam na prítomnosť príslušného organizmu. Navyiac môžu byť požadované aj štúdie rozširovania kmeňa očkovacej látky v tele, s osobitným zreteľom na predilekčné miesta pre replikáciu daného organizmu. Vykonanie týchto štúdií je povinné v prípade živých očkovacích látok pre dobre známe choroby zvierat, z ktorých sa vyrábajú potraviny.

6.3. Návrat oslabených očkovacích látok k virulencii

Skúma sa návrat k virulencii takeého materiálu z úrovne pasážovania, ktorý je oslabený aspoň medzi hlavnou východiskovou kultúrou a hotovým prípravkom. Prvotné zaočkovanie sa vykoná prostredníctvom tej odporúčanej cesty podania, ktorá bude mať čo najpravdepodobnejšie za následok návrat k virulencii. Vykoná sa aspoň päť za sebou nasledujúcich prechodov cez zvieratá cieľového živočíšneho druhu. Ak to z technických príčin nie je možné, pretože príslušný organizmus nie je schopný sa primerane replikovať, vykoná sa čo najviac prechodov zvieratami cieľového živočíšneho druhu. Ak je to potrebné, medzi prechodmi in vivo možno organizmus rozmnožovať in vitro. Prechody sa vykonajú prostredníctvom cesty podania, ktorá bude mať čo najpravdepodobnejšie za následok návrat k virulencii.

6.4. Biologické vlastnosti kmeňa očkovacej látky

Aby sa čo najpresnejšie určili vrodené biologické vlastnosti príslušného kmeňa očkovacej látky (neurotropizmus), môže byť nutné vykonať aj iné skúšania.

6.5. Rekombinácia alebo výmena genomických segmentov kmeňov

Rozoberie sa pravdepodobnosť rekombinácie alebo výmeny genomických segmentov s rutinnými alebo ostatnými kmeňmi.

7. Štúdiá rezíduí

Pri imunologických veterinárnych prípravkoch nie je zvyčajne potrebné vykonávať štúdiu rezíduí. Ak sa však pri výrobe imunologických veterinárnych prípravkoch používajú prídavné látky a/alebo konzervačné látky, mala by sa zväziť možnosť toho, že akékoľvek rezíduum zostane v potravinách. Ak je to potrebné, preskúmajú sa účinky takýchto rezíduí. V prípade živých očkovacích látok proti chorobám zvierat sa navyiac, okrem štúdií popísaných v odseku 6.2, môže vyžadovať aj stanovenie rezíduí na mieste vpichu injekcie.

Navrhne sa ochranná lehota a rozoberie sa jej primeranosť so zreteľom na akékoľvek vykonané štúdiu rezíduí.

8. Interakcie

Uvedú sa akékoľvek známe interakcie s inými liekmi.

D. TERÉNNÉ ŠTÚDIE

Výsledky laboratórnych štúdií sa doplnia podpornými údajmi z terénnych štúdií, pokiaľ neexistuje riadne opodstatnenie toho, aby boli štúdie z terénu vynechané.

E. EKOTOXICITA

Účelom štúdie ekotoxicity akéhokoľvek imunologického veterinárneho prípravku je posúdenie možných škodlivých účinkov, ktoré môže mať používanie prípravku na životné prostredie a stanovenie akýchkoľvek preventívnych opatrení potrebných na zníženie takýchto rizík.

Posúdenie ekotoxicity je povinné pre každú žiadosť o uvedenie na trh akéhokoľvek imunologického veterinárneho prípravku, inú, než sú žiadosti odovzdané podľa článkov 12 ods. 3 písm. j) a 13 ods. 1

Takéto posudzovanie sa zvyčajne vykonáva v dvoch fázach.

Vždy sa vykoná prvá fáza posudzovania: výskumník posúdi možný rozsah vystavenia životného prostredia na prípravok, jeho účinným látkam alebo významným produktom látkovej premeny, pričom berie zreteľ na:

— cieľové živočíšne druhy a navrhovaný postup používania (napríklad hromadne pripravované prípravky alebo prípravky pripravované pre individuálne zvieratá),

- spôsob podania, najmä možný rozsah, v ktorom sa príslušný prípravok dostane priamo do environmentálnych systémov,
- možné vylúčenie daného prípravku, jeho účinných látok alebo významných produktov látkovej premeny zvieratom do životného prostredia, pretrvanie vo výkaloch,
- likvidácia nepoužitých prípravkov alebo jeho odpadových materiálov.

Ak závery vyvedené z prvej fázy naznačujú možné vystavenie životného prostredia danému prípravku, žiadateľ pokračuje druhou fázou a vyhodnotí možnú ekotoxickosť príslušného prípravku. S týmto cieľom zváži rozsah a trvanie vystavenia životného prostredia danému prípravku a informácie o fyzikálno-chemických, farmakologických a/alebo toxikologických vlastnostiach zlúčeniny, ktoré boli získané počas vykonania ostatných skúšaní požadovaných touto smernicou. Ak je to potrebné, vykonajú sa ďalšie skúmania o dopade prípravku na životné prostredie (pôda, voda, ovzdušie, vodné systémy, organizmy, iné ako cieľové organizmy).

Tieto ďalšie skúmania sa vykonávajú v súlade so skúšobnými protokolmi stanovenými v prílohe V smernice Rady 67/548/EHS alebo, ak akýkoľvek konečný bod nespadá pod tieto protokoly, v súlade s inými medzinárodne uznanými protokolmi, podľa vhodnosti, o imunologických veterinárnych prípravkoch a/alebo účinných látkach a/alebo vylúčených produktoch látkovej premeny. Počet skúšaní, ich druhy a kritériá pre ich hodnotenie závisia od stavu vedeckých vedomostí v dobe podania žiadosti.

ČASŤ 8

Účinnosť skúšok

A. ÚVOD

1. Účelom skúšaní popísaných v tejto časti je predviesť alebo potvrdiť účinnosť daného imunologického veterinárneho prípravku. Všetky tvrdenia žiadateľa o vlastnostiach, účinkoch a používaní prípravku musia byť úplne podporené výsledkami špecifických skúšaní uvedenými v žiadosti o povolenie uvádzať na trh.
2. Údaje a dokumenty, ktoré musia sprevádzať žiadosti o povolenie uvádzať na trh podľa článku 12 ods. 3 písm. j) a 13 ods. 1, musia byť predkladané v súlade s nasledovnými ustanoveniami.
3. Pri vykonávaní všetkých veterinárnych klinických skúšok sa v plnej miere prihliada na podrobný protokol o skúšaní, ktorý sa písomne zaznamená ešte pred začatím daného skúšania. Na dobré podmienky pokusných zvierat dohliada veterinárny dohľad, pričom sa na ne v plnej miere prihliada už pri vypracovávaní protokolu akéhokoľvek skúšania a počas vykonávania samotného skúšania

Požadujú sa vopred stanovené systematické písomné postupy týkajúce sa organizácie, vykonania, zberu údajov, dokumentácie a overovania klinických skúšaní.

4. Pred začatím akéhokoľvek skúšania sa musí, po predchádzajúcom informovaní, získať a zdokladovať súhlas vlastníka zvierat, ktoré sa majú v rámci skúšania použiť. Vlastníkovi je nutné písomne oznámiť najmä tie dôsledky vyplývajúce z účasti zvierat na skúšaní, ktoré majú vplyv na následnú manipuláciu s liečenými zvieratami alebo na výrobu potravín z týchto zvierat. Súčasťou dokumentácie skúšania musí byť kópia tohto oznámenia, podpísaná a datovaná vlastníkom zvierat.
5. Pokiaľ sa skúšanie nevykonáva ako slepé, na označovanie formulácií určených na použitie počas príslušných veterinárnych klinických skúšaní sa analogicky vzťahujú ustanovenia článkov 58, 59 a 60. Po označení však musia označenia v každom prípade obsahovať zreteľný a nezmazateľný výraz „určené výhradne pre klinické skúšanie“.

B. VŠEOBECNÉ POŽIADAVKY

1. Výber kmeňov očkovacích látok musí byť opodstatnený epizootologickými údajmi.
2. V prípade skúšaní účinnosti vykonávaných v laboratóriu musí ísť o kontrolované skúšania, vrátane neliečených pokusných zvierat.

Vo všeobecnosti sa tieto skúšania podporujú skúšaniami vykonávanými za podmienok existujúcich v teréne, vrátane neliečených pokusných zvierat.

Všetky skúšobné postupy musia byť popísané s dostatočnou presnosťou a podrobnosťou tak, aby ich bolo možné zopakovať v rámci kontrolných skúšaní vykonávaných na požiadanie kompetentného orgánu. Výskumník je povinný predviesť platnosť všetkých použitých techník. Všetky výsledky sa predkladajú čo najpresnejším spôsobom.

Uvádzajú sa všetky dosiahnuté výsledky, či už priaznivé alebo nepriaznivé.

3. Účinnosť akéhokoľvek imunologického veterinárneho lieku sa preukazuje pre každú kategóriu každého živočíšneho druhu, pre ktorý sa odporúča očkovanie daným prípravkom, každou odporúčanou cestou podania a za použitia odporúčaného harmonogramu podávania. Zodpovedajúco sa vyhodnotí vplyv pasívne nadobudnutých alebo materských protilátok na účinnosť akýchkoľvek očkovacej látky.
4. Preukazuje sa účinok každej zo zložiek polyvalentných a kombinovaných imunologických veterinárnych liekov. Ak sa odporúča podávanie daného lieku v kombinácii alebo súčasne s iným veterinárnym liekom, musí sa preukázať ich kompatibilita.
5. Ak akýkoľvek liek predstavuje súčasť očkovacej schémy odporúčanej žiadateľom, preukazuje sa indukčný (priming) alebo podporný (booster) účinok alebo príspevok daného prípravku k účinnosti očkovacej schémy ako celku.
6. Použitá dávka musí byť odporúčaným množstvom daného lieku a musí obsahovať minimálny titer alebo účinnosť, pre ktorú bola príslušná žiadosť podaná.
7. Vzorka použitá na skúšanie účinnosti musí byť odobratá zo šarže alebo šarží vyrobených podľa výrobného procesu popísaného v žiadosti o povolenie uvádzať na trh.
8. V prípade diagnostických imunologických veterinárnych prípravkov podávaných zvieratám žiadateľ uvedie spôsob, akým sa majú reakcie na príslušný liek interpretovať.

C. LABORATÓRNE SKÚŠANIA

1. Preukazovanie účinnosti sa v zásade vykonáva za dobre kontrolovaných laboratórnych podmienok vyvolaním reakcie po podaní príslušného imunologického veterinárneho prípravku cieľovému zvieratú pri dodržaní odporúčaných podmienok používania. V miere, v ktorej je to možné, musia podmienky, za ktorých sa vyvolá reakcia, napodobňovať prirodzené podmienky infekcie, napríklad čo sa množstva organizmu vyvolávajúcej reakcie a cesty jeho podania týka.
2. Ak je to možné, uvedie a zdokumentuje sa imunitný mechanizmus (sprostredkovaný bunkami/humorálny, miestne/všeobecné triedy imunoglobulínu) vyvolaný po podaní príslušného imunologického veterinárneho prípravku cieľovým zvieratám odporúčanou cestou podania.

D. TERÉNNE SKÚŠKY

1. Výsledky laboratórnych skúšaní sa doplnia podpornými údajmi z terénnych štúdií, pokiaľ neexistuje riadne opodstatnenie toho, aby boli štúdie z terénu vynechané.
2. Ak účinnosť nemožno podporiť laboratórnymi skúšaniami, možno akceptovať vykonanie len skúšaní v teréne.

ČASŤ 9

Údaje a dokumenty týkajúce sa skúšaní bezpečnosti a účinnosti imunologických veterinárnych prípravkov

A. ÚVOD

Ako pri akýchkoľvek inej vedeckej práci, spis štúdií bezpečnosti a účinnosti musí obsahovať úvod vymedzujúci predmet spisu a uvádzajúci skúšania, ktoré boli vykonané v súlade s časťami 7 a 8, ako aj súhrn, spolu s odkazmi na uverejnenú literatúru. Uvedie a rozoberie sa vynechanie akýchkoľvek skúšaní uvedených v častiach 7 a 8.

B. LABORATÓRNE ŠTÚDIE

Pri všetkých štúdiách sa uvádza nasledovné:

1. súhrn;
2. názov orgánu, ktorý štúdie vykonal;

3. podrobný protokol pokusu uvádzajúci popis použitých metód, zariadení a materiálov, údaje o druhoch, plemenách alebo líniách zvierat, kategóriách zvierat, ich pôvod, ich totožnosť a počet a podmienky za ktorých boli chované a kŕmené (uvádzajúci, okrem iného, či vykazovali prítomnosť akýchkoľvek špecifických patogénov a/alebo špecifických protilátok, povahu a množstvo akýchkoľvek prísad obsiahnutých v krmive), dávkovanie, cestu podania, harmonogram a dátumy podania a popis použitých štatistických metód;
4. v prípade pokusných zvierat, či im bolo podané placebo alebo či neboli liečené;
5. všetky dosiahnuté všeobecné a individuálne pozorovania a výsledky (spolu s priemernými hodnotami a štandardnými odchýlkami), bez ohľadu na to, či sú priaznivé alebo nepriaznivé. Údaje musia byť popísané dostatočne podrobne na to, aby bolo možné kriticky ich vyhodnotiť nezávisle na ich interpretácii ich autorom. Prvotné nespracované údaje môžu byť predložené vo forme tabuliek. Výsledky môžu byť vysvetlené a znázornené sprievodnými reprodukčnými záznamov, mikrofotografiami atď.
6. povaha, frekvencia a trvanie pozorovaných vedľajších účinkov;
7. počet zvierat stiahnutých predčasne zo skúšaní a dôvody takýchto stiahnutí;
8. štatistická analýza výsledkov, ak si ju príslušný program skúšaní vyžaduje, spolu s odchýlkou údajov;
9. výskyt a priebeh akýchkoľvek vracajúcich sa chorôb;
10. všetky údaje o liekoch (iných, ako tých, ktoré sú predmetom záznamov), ktoré bolo nutné podať počas štúdie;
11. objektívny rozbor dosiahnutých výsledkov, výsledkom ktorého sú závery o bezpečnosti a účinnosti príslušného lieku.

C. TERÉNNÉ SKÚŠKY

Údaje týkajúce sa štúdií v teréne musia byť dostatočne podrobné, aby umožňovali objektívne posúdenie. Musia obsahovať nasledovné:

1. súhrn;
2. meno, adresa, funkcia a odborná spôsobilosť zodpovedného výskumníka;
3. miesto a dátum podania, meno a adresa vlastníka zvierat;
4. údaje zo skúšobného protokolu, popisujúce použité metódy, zariadenia a materiály, údaje ako cesta podania, harmonogram podávania, dávka, kategória zvierat, trvanie pozorovania, serologická reakcia a iné skúmania zvierat po podaní daného lieku;
5. v prípade pokusných zvierat, či im bolo podané placebo alebo či neboli liečené;
6. určenie totožnosti liečených a pokusných zvierat (hromadne alebo jednotlivo, podľa vhodnosti), ako napríklad druh, plemeno, plemenné skupiny, vek, hmotnosť, pohlavie, fyziologický stav;
7. stručný popis metódy chovu a kŕmenia, pričom sa uvádza zloženie a množstvo a povaha akýchkoľvek prísad obsiahnutých v krmivách;
8. všetky údaje o pozorovaniach, výkonnosti a výsledkoch (spolu s priemernými hodnotami a štandardnými odchýlkami); ak boli vykonané skúšania a merania jednotlivých zvierat, príslušné údaje sa zodpovedajúco označia;
9. všetky pozorovania a výsledky štúdií, či už priaznivé alebo nepriaznivé, spolu s úplným prehlásením o pozorovaniach a výsledkami objektívnych skúšaní účinnosti, potrebnými na posúdenie príslušného lieku; musia byť uvedené použité techniky, ako aj vysvetlenie dôležitosti akýchkoľvek odchýlok výsledkov;
10. účinok na výkonnosť zvierat (napr. nosnosť vajec, dojivosť a reprodukčná funkcia);
11. počet zvierat stiahnutých predčasne zo skúšaní a dôvody takýchto stiahnutí;
12. povaha, frekvencia a trvanie pozorovaných vedľajších účinkov;
13. výskyt a priebeh akýchkoľvek vracajúcich sa chorôb;

14. všetky údaje o liekoch (iných, ako tých, ktoré sú predmetom záznamov) podaných v dobe vyšetrovania, buď pred alebo súčasne so skúšaným liekom alebo počas doby pozorovania; údaje o akýchkoľvek pozorovaných interakciách;
15. objektívny rozbor dosiahnutých výsledkov, výsledkom ktorého sú závery o bezpečnosti a účinnosti príslušného lieku.

D. VŠEOBECNÉ ZÁVERY

Uvedú sa všeobecné závery vyplývajúce zo všetkých skúšaní vykonaných podľa častí 7 a 8. Musia obsahovať objektívny rozbor dosiahnutých výsledkov, výsledkom ktorého sú závery o bezpečnosti a účinnosti príslušného imunologického veterinárneho prípravku.

E. BIBLIOGRAFICKÉ ODKAZY

Podrobne sa uvedú bibliografické odkazy citované v súhrne uvedenom v oddiele A.

PRÍLOHA II

ČASŤ A

**Zrušené smernice a ich následné zmeny a doplnenia
(uvedené v článku 96)**

Smernica Rady 81/851/EHS (Ú. v. ES L 317, 6.11.1981, s. 1)
 Smernica Rady 90/676/EHS (Ú. v. ES L 373, 31.12.1990, s. 15)
 Smernica Rady 90/677/EHS (Ú. v. ES L 373, 31.12.1990, s. 26)
 Smernica Rady 92/74/EHS (Ú. v. ES L 297, 13.10.1992, s. 12)
 Smernica Rady 93/40/EHS (Ú. v. ES L 214, 24.8.1993, s. 3)
 Smernica Komisie 2000/37/ES (Ú. v. ES L 139, 10.6.2000, s. 25)

Smernica Rady 81/852/EHS (Ú. v. ES L 317, 6.11.1981, s. 16)
 Smernica Rady 87/20/EHS (Ú. v. ES L 15, 17.1.1987, s. 34)
 Smernica Rady 92/18/EHS (Ú. v. ES L 97, 10.4.1992, s. 1)
 Smernica Rady 93/40/EHS
 Smernica Komisie 1999/104/ES (Ú. v. ES L 3, 6.1.2000, s. 18)

ČASŤ B

**Časové lehoty pre transpozíciu do vnútroštátneho práva
(uvedené v článku 96)**

| Smernica | Najneskorší termín transpozície |
|----------------------|---------------------------------|
| Smernica 81/851/EHS | 9. október 1983 |
| Smernica 81/852/EHS | 9. október 1983 |
| Smernica 87/20/EHS | 1. júl 1987 |
| Smernica 90/676/EHS | 1. január 1992 |
| Smernica 90/677/EHS | 20. marec 1993 |
| Smernica 92/18/EHS | 1. apríl 1993 |
| Smernica 92/74/EHS | 31. december 1993 |
| Smernica 93/40/EHS | 1. január 1995 |
| | 1. január 1998 (čl. 1.7) |
| Smernica 1999/104/ES | 1. január 2000 |
| Smernica 2000/37/ES | 5. december 2001 |

PRÍLOHA III

TABUĽKA ZHODY

| Táto smernica | Smer. 65/65/EEC | Smer. 81/851/EEC | Smer. 81/852/EEC | Smer. 90/677/EEC | Smer. 92/74/EEC |
|--------------------------|---------------------------------|------------------------------------|------------------|------------------|-----------------|
| čl. 1 body 1 a 2 | čl. 1 body 1 a 2 | čl. 1 ods. 1 | | | |
| čl. 1 bod 3 | | čl. 1 ods. 2, 2. pomlčka | | | |
| čl. 1 bod 4 | čl. 1, bod 3 | čl. 1 ods. 1 | | | |
| čl. 1 body 5 a 6 | | čl. 1 ods. 2, 3. a 4. pomlčka | | | |
| čl. 1 bod 7 | | | | čl. 1 ods. 2 | |
| čl. 1 bod 8 | | | | | čl. 1 |
| čl. 1 bod 9 | | čl. 5, 3. pododsek, bod 8 | | | |
| čl. 1 body 10 a 16 | | čl. 42b, 1. pododsek | | | |
| čl. 1 bod 17 | | čl. 50a ods. 1, 2. pododsek | | | |
| čl. 1 bod 18 | | čl. 16 ods. 1 | | | |
| čl. 1 bod 19 | | čl. 18 ods. 1, poznámka pod čiarou | | | |
| čl. 2 | | čl. 2 ods. 1 | | | |
| čl. 3 bod 1, 1. pododsek | | čl. 2 ods. 2, 1. pomlčka | | | |
| čl. 3 bod 1, 2. pododsek | | čl. 2 ods. 3 | | | |
| čl. 3 bod 2 | | | | čl. 1 ods. 3 | |
| čl. 3 body 3 a 4 | čl. 1 body 4 a 5 a čl. 2 ods. 3 | čl. 1 ods. 1 | | | |
| čl. 3 bod 5 | | čl. 2 ods. 2, 3. pomlčka | | | |
| čl. 3 bod 6 | | čl. 1 bod 4 | | | |
| čl. 4 ods. 1 | | | | čl. 1 ods. 4 | |
| čl. 4 ods. 2 | | čl. 3 | | | |
| čl. 5 | | čl. 4 ods. 1, 1. pododsek | | | |

| Táto smernica | Smer. 65/65/EEC | Smer. 81/851/EEC | Smer. 81/852/EEC | Smer. 90/677/EEC | Smer. 92/74/EEC |
|--|-----------------|---|--------------------|------------------|---------------------------|
| čl. 6 | | čl. 4 ods. 2, 1. pododsek | | | |
| čl. 7 | | čl. 4 ods. 1, 2. pododsek | | | |
| čl. 8 | | čl. 4 ods. 1, 3. pododsek | | | |
| čl. 9 | | čl. 4 ods. 3, 1. pododsek | | | |
| čl. 10 ods. 1 a ods. 2, 1. a 2. pododsek | | čl. 4 ods. 4, 1. a 2. pododsek | | | |
| čl. 10 ods. 2, 3. pododsek | | | | | čl. 2 ods. 1, 2. pododsek |
| čl. 11 | | čl. 4 ods. 4, 3. pododsek | | | |
| čl. 12 ods. 1 | | čl. 5, 1. pododsek | | | |
| čl. 12 ods. 2 | | čl. 5, 2. pododsek | | | |
| čl. 12 ods. 3 písm. a) až i) | | čl. 5, 3. pododsek, body 1 až 9 | čl. 1, 1. pododsek | | |
| čl. 12 ods. 3 písm. j) | | čl. 5, 3. pododsek, bod 10, 1. pododsek | | | |
| čl. 12 ods. 3 písm. k) až n) | | čl. 5, 3. pododsek, body 11 až 14 | | | |
| čl. 13 ods. 1 | | čl. 5, 3. pododsek, bod 10, 2. pododsek | | | |
| čl. 13 ods. 2 | | | čl. 1, 2. pododsek | | |
| čl. 14 | | čl. 5a | | | čl. 6 |
| čl. 15 ods. 1 | | čl. 6 | | | čl. 7 ods. 1 |
| čl. 15 ods. 2 a 3 | | čl. 7 | | | čl. 7 ods. 3 |
| čl. 16 | | | | | čl. 4, 2. pododsek |
| čl. 17 ods. 1 | | | | | čl. 8 |
| čl. 17 ods. 2 | | | | | čl. 9 |
| čl. 17 ods. 3 | | | | | čl. 2 ods. 3 |
| čl. 18 | | | | | |
| čl. 19 | | | | | |
| čl. 20, 1. odsek | | | | | |

| | | | | | | |
|-------------------|-------------------------|--|--|-------|--|-------|
| čl. 20, 2. odsek | | | | | | čl. 9 |
| čl. 21 | čl. 8 | | | | | |
| čl. 22 | čl. 8a | | | | | |
| čl. 23 | čl. 9 | | | | | |
| čl. 24 | čl. 10 | | | | | |
| čl. 25 | čl. 5b | | | | | |
| čl. 26 ods. 1 a 2 | čl. 12 | | | | | |
| čl. 26 ods. 3 | čl. 15 ods. 2 | | | | | |
| čl. 27 ods. 1 | čl. 14 ods. 1, 1. odsek | | | | | |
| čl. 27 ods. 2 | čl. 14 ods. 1, 2. odsek | | | | | |
| čl. 27 ods. 3 | čl. 14 ods. 2 | | | | | |
| čl. 27 ods. 4 a 5 | čl. 14 ods. 3 a 4 | | | | | |
| čl. 28 | čl. 15 ods. 1 | | | | | |
| čl. 29 | čl. 13 | | | | | |
| čl. 30 | čl. 11 | | | | | |
| čl. 31 ods. 1 | čl. 16 ods. 1 | | | | | |
| čl. 31 ods. 2 | čl. 16 ods. 2 | | | čl. 2 | | |
| čl. 31 ods. 3 | čl. 16 ods. 3 | | | | | |
| čl. 32 ods. 1 | čl. 17 ods. 3 | | | | | |
| čl. 32 ods. 2 | čl. 17 ods. 1 | | | | | |
| čl. 32 ods. 3 | čl. 17 ods. 2 | | | | | |
| čl. 32 ods. 4 | čl. 17 ods. 4 | | | | | |
| čl. 33 | čl. 18 | | | | | |
| čl. 34 | čl. 19 | | | | | |
| čl. 35 | čl. 20 | | | | | |
| čl. 36 | čl. 21 | | | | | |
| čl. 37 | čl. 22 ods. 1 | | | | | |

| Táto smernica | Smer. 65/65/EEC | Smer. 81/851/EEC | Smer. 81/852/EEC | Smer. 90/677/EEC | Smer. 92/74/EEC |
|--------------------|-----------------|---------------------------------|------------------|------------------|-----------------|
| čl. 38 | | čl. 22 ods. 2, 3 a 4 | | | |
| čl. 39 | | čl. 23 | | | |
| čl. 40 | | čl. 23a | | | |
| čl. 41 | | čl. 23b | | | |
| čl. 42 | | čl. 23c | | | |
| čl. 43 | | čl. 22 ods. 5 | | | |
| čl. 44 | | čl. 24 | | | |
| čl. 45 | | čl. 25 | | | |
| čl. 46 | | čl. 26 | | | |
| čl. 47 | | čl. 28 ods. 1 | | | |
| čl. 48 | | čl. 28 ods. 2 | | | |
| čl. 49 | | čl. 28 ods. 3 | | | |
| čl. 50 | | čl. 27 | | | |
| čl. 51 | | čl. 27a | | | |
| čl. 52 | | čl. 29 | | | |
| čl. 53 | | čl. 31 | | | |
| čl. 54 | | čl. 32 | | | |
| čl. 55 ods. 1 | | čl. 30 ods. 1, 1. a 2. pododsek | | | |
| čl. 55 ods. 2 | | čl. 30 ods. 1, 3. pododsek | | | |
| čl. 55 ods. 3 | | čl. 30 ods. 2 | | | |
| čl. 56 | | čl. 33 | | | |
| čl. 57 | | | | | čl. 3 |
| čl. 58 ods. 1 až 3 | | čl. 43 | | | |
| čl. 58 ods. 4 | | čl. 47 | | | |
| čl. 59 ods. 1 | | čl. 44 | | | |
| čl. 59 ods. 2 | | čl. 45 | | | |

| | | | | | |
|----------------------|--|----------------------------------|--|-------|--------------|
| čl. 59 ods. 3 | | čl. 47 | | | |
| čl. 60 | | čl. 46 | | | |
| čl. 61 ods. 1 | | čl. 48, 1. pododsek | | | |
| čl. 61 ods. 2 | | čl. 48, 2. pododsek | | | |
| čl. 61 ods. 3 | | čl. 48, 3. pododsek | | | |
| čl. 62 | | čl. 49, 1. pododsek | | | |
| čl. 63 | | čl. 50 | | | |
| čl. 64 ods. 1 | | | | | čl. 2 ods. 2 |
| čl. 64 ods. 2 | | | | | čl. 7 ods. 2 |
| čl. 65 ods. 1 | | čl. 50a ods. 1, 1. a 3. pododsek | | | |
| čl. 65 ods. 2, 3 a 4 | | čl. 50a ods. 2, 3 a 4 | | | |
| čl. 66 | | čl. 50b | | | |
| čl. 67 | | čl. 4 ods. 3, 3. pododsek | | | |
| čl. 68 | | čl. 1 ods. 5 | | | |
| čl. 69 | | čl. 50c | | | |
| čl. 70 | | čl. 4 ods. 5 | | | |
| čl. 71 | | | | čl. 4 | |
| čl. 72 | | čl. 42e | | | |
| čl. 73 | | čl. 42a | | | |
| čl. 74 | | čl. 42c | | | |
| čl. 75 | | čl. 42d | | | |
| čl. 76 | | čl. 42f | | | |
| čl. 77 ods. 1 | | čl. 42g | | | |
| čl. 77 ods. 2 | | čl. 42b | | | |
| čl. 78 | | čl. 42h | | | |
| čl. 79 | | čl. 42i | | | |
| čl. 80 ods. 1 | | čl. 34, 1. a 2. pododsek | | | |

| Táto smernica | Smer. 65/65/EEC | Smer. 81/851/EEC | Smer. 81/852/EEC | Smer. 90/677/EEC | Smer. 92/74/EEC |
|---------------|-----------------|------------------------------|------------------|------------------|--------------------|
| čl. 80 ods. 2 | | | | | |
| čl. 80 ods. 3 | | čl. 34, 3. pododsek | | čl. 3 ods. 1 | |
| čl. 81 ods. 1 | | čl. 35 | | | |
| čl. 81 ods. 2 | | | | čl. 3 ods. 2 | |
| čl. 82 | | | | čl. 3 ods. 3 | |
| čl. 83 | | čl. 36 | | | |
| čl. 84 | | čl. 37 | | | |
| čl. 85 | | čl. 38 | | | |
| čl. 86 | | | | | čl. 4, 1. pododsek |
| čl. 87 | | čl. 38a | | | |
| čl. 88 | | | čl. 2a | | |
| čl. 89 | | čl. 42j | čl. 2b | | |
| čl. 90 | | čl. 39 | | | |
| čl. 91 | | čl. 42 | | | |
| čl. 92 | | | | | čl. 5 |
| čl. 93 | | čl. 24a | | | |
| čl. 94 | | čl. 40, 41 a 49, 2. pododsek | | | |
| čl. 95 | | čl. 4 ods. 2, 2. pododsek | | | |
| čl. 96 | — | — | — | — | — |
| čl. 97 | — | — | — | — | — |
| čl. 98 | — | — | — | — | — |
| Príloha I | | | Príloha | | |
| Príloha II | — | — | — | — | — |
| Príloha III | — | — | — | — | — |