





**UREDBA (EU) 2019/6 EVROPSKEGA PARLAMENTA IN SVETA**

**z dne 11. decembra 2018**

**o zdravilih za uporabo v veterinarski medicini in razveljavitvi Direktive 2001/82/ES**

**(Besedilo velja za EGP)**

*POGLAVJE I*

**PREDMET UREJANJA, PODROČJE UPORABE IN OPREDELITEV POJMOV**

*Člen 1*

**Predmet urejanja**

Ta uredba določa pravila za dajanje v promet, proizvodnjo, uvoz, izvoz, dobavo, distribucijo, farmakovigilanco, nadzor in uporabo zdravil za uporabo v veterinarski medicini.

*Člen 2*

**Področje uporabe**

1. Ta uredba se uporablja za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki so pripravljena industrijsko ali po metodi, ki vključuje industrijski postopek, in so namenjena za dajanje v promet.
2. Poleg zdravil iz odstavka 1 tega člena se člena 94 in 95 uporabljata tudi za učinkovine, ki se uporabljajo kot vhodne snovi v zdravilih za uporabo v veterinarski medicini.
3. Poleg zdravil iz odstavka 1 tega člena se členi 94, 105, 108, 117, 120, 123 in 134 uporabljajo tudi za inaktivirana imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki se proizvajajo iz patogenih organizmov in antigenov, pridobljenih iz živali v epidemiološki enoti, in se uporabljajo za zdravljenje te ali teh živali v isti epidemiološki enoti ali za zdravljenje ene živali ali živali v enoti, ki je potrdila epidemiološko povezavo.
4. Z odstopanjem od odstavkov 1 in 2 tega člena se za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, odobrena v skladu s členom 5(6), uporabljajo samo členi 55, 56, 94, 117, 119, 123, 134 in oddelek 5 poglavja IV.
5. Z odstopanjem od odstavka 1 tega člena se členi 5 do 15, 17 do 33, 35 do 54, 57 do 72, 82 do 84, 95, 98, 106, 107, 110, 112 do 116, 128, 130 in 136 ne uporabljajo za homeopatska zdravila za uporabo v veterinarski medicini, registrirana v skladu s členom 86.
6. Poleg zdravil iz odstavka 1 tega člena se poglavje VII uporablja tudi za:
  - (a) snovi z anabolnimi, protinfekcijskimi, antiparazitnimi, protivnetnimi, hormonalnimi, narkotičnimi ali psihotropnimi lastnostmi ter ki se lahko uporabijo pri živalih;
  - (b) zdravila za uporabo v veterinarski medicini, pripravljena v lekarni ali ki jih pripravi oseba, ki ji to dovoljuje nacionalno pravo, po veterinarskem receptu za posamezno žival ali manjšo skupino živali (magistralna zdravila);

**▼B**

(c) zdravila za uporabo v veterinarski medicini, pripravljena v lekarni po navodilih iz farmakopeje in neposredno namenjena končnemu uporabniku (galenska zdravila); Če so galenska zdravila namenjena živalim za proizvodnjo živil, se izdajo na veterinarski recept.

7. Ta uredba se ne uporablja za:

(a) zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo avtologne ali alogenske celice ali tkiva, ki niso predmet industrijskega postopka;

(b) zdravila za uporabo v veterinarski medicini na podlagi radioaktivnih izotopov;

(c) krmne dodatke, kot so opredeljeni v točki (a) člena 2(2) Uredbe Evropskega parlamenta in Sveta (ES) št. 1831/2003 <sup>(1)</sup>;

(d) zdravila za uporabo v veterinarski medicini, namenjena za raziskave in razvoj;

(e) medicirano krmo in vmesne proizvode, kot so opredeljeni v točkah (a) in (b) člena 3(2) Uredbe (EU) 2019/4.

8. Ta uredba ne posega v nacionalne določbe o pristojbinah, razen ko gre za postopek za pridobitev centraliziranega dovoljenja za promet.

9. Ta uredba državam članicam ne preprečuje, da bi na svojem ozemlju za narkotične in psihotropne snovi ohranile ali uvedle nacionalne nadzorne ukrepe, ki se jim zdijo ustrezni.

### Člen 3

#### Kolizija zakonov

1. Kadar zdravilo za uporabo v veterinarski medicini iz člena 2(1) te uredbe prav tako spada v področje uporabe Uredbe (EU) št. 528/2012 Evropskega parlamenta in Sveta <sup>(2)</sup> ali Uredbe (ES) št. 1831/2003 ter obstaja kolizija med to uredbo in Uredbo (EU) št. 528/2012 ali Uredbo (ES) št. 1831/2003, se uporablja ta uredba.

2. Za namen odstavka 1 tega člena lahko Komisija z izvedbenimi akti sprejme sklepe o tem, ali se določen proizvod ali skupina proizvodov šteje za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini. Ti izvedbeni akti se sprejmejo v skladu s postopkom pregleda iz člena 145(2).

### Člen 4

#### Opredelitev pojmov

V tej uredbi se uporabljajo naslednje opredelitve pojmov:

<sup>(1)</sup> Uredba Evropskega parlamenta in Sveta (ES) št. 1831/2003 z dne 22. septembra 2003 o dodatkih za uporabo v prehrani živali (UL L 268, 18.10.2003, str. 29).

<sup>(2)</sup> Uredba (EU) št. 528/2012 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 22. maja 2012 o dostopnosti na trgu in uporabi biocidnih proizvodov (UL L 167, 27.6.2012, str. 1).

**▼ B**

- (1) „zdravilo za uporabo v veterinarski medicini“ pomeni katero koli snov ali kombinacijo snovi, ki izpolnjuje vsaj enega od naslednjih pogojev:
  - (a) predstavljeno je z lastnostmi za zdravljenje ali preprečevanje bolezni pri živalih;
  - (b) njegov namen je, da se uporablja za živali ali daje živalim za ponovno vzpostavitev, izboljšanje ali spremembo fizioloških funkcij prek farmakološkega, imunološkega ali presnovnega delovanja;
  - (c) njegov namen je, da se uporablja pri živalih, da bi se določila diagnoza;
  - (d) njegov namen je, da se uporablja za evtanazijo živali;
- (2) „snov“ pomeni katero koli snov:
  - (a) človeškega izvora,
  - (b) živalskega izvora,
  - (c) rastlinskega izvora,
  - (d) kemičnega izvora;
- (3) „učinkovina“ pomeni katero koli snov ali mešanico snovi, namenjeno za uporabo v proizvodnji zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki z uporabo pri njegovi proizvodnji postane aktivna sestavina tega zdravila;
- (4) „pomožna snov“ pomeni katero koli sestavino zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki ni učinkovina ali ovojnina;
- (5) „imunološko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini“ pomeni zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, namenjeno dajanju živalim za ustvarjanje aktivne ali pasivne imunosti ali diagnosticiranju stanja njihove imunosti;
- (6) „biološko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini“ pomeni zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, v katerem je učinkovina biološka snov;
- (7) „biološka snov“ pomeni snov, ki se proizvaja ali ekstrahira iz biološkega vira ter za katere opis značilnosti in določitev kakovosti je potrebna kombinacija fizikalno-kemijskih-bioloških testiranj, skupaj s poznavanjem proizvodnega postopka in njegovega nadzora;
- (8) „referenčno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini“ pomeni zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, odobreno v skladu s členom 44, 47, 49, 52, 53 ali 54, kot je navedeno v členu 5(1) na podlagi vloge, predložene v skladu s členom 8;
- (9) „generično zdravilo za uporabo v veterinarski medicini“ pomeni zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, ki ima enako kakovostno in količinsko sestavo učinkovin in enako farmacevtsko obliko kot referenčno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini in za katerega je dokazana bioekvivalenca z referenčnim zdravilom za uporabo v veterinarski medicini;
- (10) „homeopatsko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini“ pomeni zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, pripravljeno iz homeopatskih surovin v skladu s homeopatskim proizvodnim postopkom po določilih Evropske farmakopeje ali, če Evropska farmakopeja tega ne določa, po določilih farmakopej, ki se uradno uporabljajo v državah članicah;

**▼B**

- (11) „odpornost mikrobov proti protimikrobnim snovem (v nadaljnjem besedilu: mikrobnna odpornost)“ pomeni sposobnost mikroorganizmov za preživetje ali rast v prisotnosti koncentracije protimikrobnega sredstva, ki je običajno dovolj, da lahko zavre rast ali ubije mikroorganizme iste vrste;
- (12) „protimikrobna snov“ pomeni katero koli snov z neposrednim učinkom na mikroorganizme, ki se uporablja za zdravljenje ali preprečevanje okužb ali nalezljivih bolezni, vključno z antibiotiki, protivirusnimi zdravili, antimikotiki in antiprotozoiki;
- (13) „antiparazitik“ pomeni snov, ki ubije ali prekine razvoj zajedavcev in se uporablja za zdravljenje ali preprečevanje okužb, infestacij ali bolezni, ki jih povzročajo ali prenašajo zajedavci, vključno s snovmi z repelentnim delovanjem;
- (14) „antibiotik“ pomeni katero koli snov z neposrednim učinkom na bakterije, ki se uporablja za zdravljenje ali preprečevanje okužb ali nalezljivih bolezni;
- (15) „metafilaksa“ pomeni dajanje zdravila skupini živali po tem, ko je za del skupine postavljena klinična diagnoza bolezni, in sicer, da bi se zdravile klinično bolne živali in bi se nadzorovalo širjenje bolezni na živali, ki so v tesnem stiku in ogrožene ter so mogoče tudi že subklinično okužene;
- (16) „profilaksa“ pomeni dajanje zdravila živali ali skupini živali, preden se pojavijo klinični znaki bolezni, da bi preprečili nastanek bolezni ali okužbe.
- (17) „klinično preskušanje“ pomeni študijo, katere namen je v terenskih pogojih preučiti varnost ali učinkovitost zdravila za uporabo v veterinarski medicini v normalnih pogojih reje živali ali kot del običajne veterinarske prakse za pridobitev ali spremembo dovoljenja za promet;
- (18) „predklinična študija“ pomeni študijo, ki ni zajeta v opredelitvi kliničnega preskušanja in katere cilj je preučiti varnost ali učinkovitost zdravila za uporabo v veterinarski medicini za pridobitev ali spremembo dovoljenja za promet;
- (19) „razmerje med tveganji in koristmi“ pomeni vrednotenje pozitivnih učinkov zdravila za uporabo v veterinarski medicini glede na naslednja tveganja v zvezi z uporabo navedenega zdravila:
  - (a) vsako tveganje, ki se nanaša na kakovost, varnost in učinkovitost zdravila za uporabo v veterinarski medicini, v zvezi z zdravjem ljudi ali živali;
  - (b) vsako tveganje neželenih vplivov na okolje;
  - (c) vsako tveganje v zvezi z razvojem odpornosti;
- (20) „splošno ime“ pomeni mednarodno nelastniško ime, ki ga priporoča Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) za snov, ali, če to ne obstaja, ime, ki se na splošno uporablja;
- (21) „ime zdravila za uporabo v veterinarski medicini“ pomeni bodisi izmišljeno ime, ki ga ni mogoče zamenjati s splošnim imenom, bodisi splošno ali znanstveno ime z blagovno znamko ali imenom imetnika dovoljenja za promet;

**▼B**

- (22) „jakost“ pomeni vsebnost učinkovin v zdravilu za uporabo v veterinarski medicini, izraženo količinsko na enoto odmerka, na enoto prostornine ali enoto mase, v skladu s farmacevtsko obliko;
- (23) „pristojni organ“ pomeni organ, ki ga v skladu s členom 137 določi država članica;
- (24) „označevanje“ pomeni informacije na stični ali zunanji ovojnini;
- (25) „stična ovojna“ pomeni vsebnik ali drugo obliko ovojnine, ki je v neposrednem stiku z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini;
- (26) „zunanja ovojna“ pomeni ovojnino, v katero je vložena stična ovojna;
- (27) „navodilo za uporabo“ pomeni dokumentacijo o zdravilu za uporabo v veterinarski medicini, ki zajema informacije za zagotovitev varne in učinkovite uporabe zdravila;
- (28) „izjava o dostopnosti podatkov“ pomeni izvorni dokument, ki ga podpiše lastnik podatkov ali njegov zastopnik in v katerem je navedeno, da se podatki lahko uporabljajo v korist predlagatelja v zvezi s pristojnimi organi, Evropsko agencijo za zdravila, ustanovljeno z Uredbo (ES) št. 726/2004 (v nadaljnjem besedilu: Agencija), ali Komisijo za namene te uredbe;
- (29) „omejeni trg“ pomeni trg za eno od naslednjih vrst zdravil:
- (a) zdravila za uporabo v veterinarski medicini za zdravljenje ali preprečevanje bolezni, ki se pojavljajo redko ali na omejenih geografskih območjih;
  - (b) zdravila za uporabo v veterinarski medicini za živalske vrste, ki niso govedo, ovce za proizvodnjo mesa, prašiči, piščanci, psi in mačke;
- (30) „farmakovigilanca“ pomeni znanost in dejavnosti, povezane z odkrivanjem, ocenjevanjem, razumevanjem in preprečevanjem domnevnih neželenih dogodkov ali drugih težav, povezanih z zdravilom;
- (31) „glavni dosje o sistemu farmakovigilance“ pomeni podroben opis sistema farmakovigilance, ki ga uporabljajo imetniki dovoljenj za promet v zvezi z enim ali več zdravili za uporabo v veterinarski medicini, za katera je izdano dovoljenje za promet;
- (32) „nadzor“ pomeni vsako nalogo, ki jo opravi pristojni organ za preverjanje skladnosti s to uredbo;
- (33) „veterinarski recept“ pomeni dokument, ki ga izda veterinar za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali za zdravilo za uporabo v humani medicini za njegovo uporabo pri živalih;
- (34) „karenca“ pomeni najkrajše obdobje med zadnjim dajanjem zdravila za uporabo v veterinarski medicini pri živali in proizvodnjo živil iz te živali, ki je v običajnih pogojih uporabe potrebno, da se zagotovi, da ta živila ne vsebujejo ostankov v količinah, ki so škodljivi za javno zdravje;
- (35) „dajanje v promet“ pomeni, da je prvič omogočena dostopnost zdravila za uporabo v veterinarski medicini na vsem trgu Unije ali na trgu ene ali več držav članic, kakor je ustrezno;

**▼B**

- (36) „promet na debelo“ pomeni vse dejavnosti nabave, hrambe, dobave ali izvoza zdravil za uporabo v veterinarski medicini za dobiček ali ne, razen dobave zdravil za uporabo v veterinarski medicini na drobno;
- (37) „vodna vrsta“ pomeni vrsto iz točke (3) člena 4 Uredbe (EU) 2016/429 Evropskega parlamenta in Sveta <sup>(3)</sup>;
- (38) „živali za proizvodnjo živil“ pomeni živali za proizvodnjo živil, kot so opredeljene v točki (b) člena 2 Uredbe (ES) št. 470/2009;
- (39) „sprememba“ pomeni spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini iz člena 36;
- (40) „oglaševanje zdravil za uporabo v veterinarski medicini“ pomeni izdelavo predstavitev za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini v kateri koli obliki, da bi se spodbudili dobava, distribucija, prodaja, predpisovanje ali uporaba zdravila za uporabo v veterinarski medicini ter tudi z dobavo vzorcev in sponzorstvom;
- (41) „postopek obravnave signala“ pomeni postopek izvajanja dejavnega nadzora podatkov o farmakovigilanci, da se ti podatki ocenijo in se določi, ali je prišlo do sprememb v razmerju med tveganji in koristmi teh zdravil za uporabo v veterinarski medicini, zato da se odkrijejo tveganja za zdravje živali ali javno zdravje ali varstvo okolja;
- (42) „potencialno resno tveganje za zdravje ljudi ali živali ali za okolje“ pomeni okoliščine, ko obstaja znatno velika verjetnost, da bo z uporabo zdravila za uporabo v veterinarski medicini povzročena huda nevarnost, ki bo imela posledice za zdravje ljudi ali živali ali za okolje;
- (43) „zdravilo za uporabo v veterinarski medicini za nove terapije“ pomeni:
- (a) zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, ki je posebej izdelano za gensko terapijo, regenerativno medicino, tkivno inženirstvo, terapijo s krvnimi pripravki, bakterofagno terapijo;
  - (b) zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, narejeno z nanotehnologijami, ali
  - (c) katero koli drugo terapijo, ki velja za novorazvijajoče se področje veterinarske medicine;
- (44) „epidemiološka enota“ pomeni epidemiološko enoto, kot je opredeljena v točki 39 člena 4 Uredbe (EU) 2016/429.

<sup>(3)</sup> Uredba (EU) 2016/429 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 9. marca 2016 o prenosljivih boleznih živali in o spremembi ter razveljavitvi določenih aktov na področju zdravja živali („Pravila o zdravju živali“) (UL L 84, 31.3.2016, str. 1).

*POGLAVJE II***DOVOLJENJA ZA PROMET – SPLOŠNE DOLOČBE IN PRAVILA O VLOGAH**

## O d d e l e k 1

**Splošne določbe***Člen 5***Dovoljenja za promet**

1. Zdravilo za uporabo v veterinarski medicini se da v promet samo, ko pristojni organ ali Komisija, kakor je ustrezno, za to zdravilo izda dovoljenje za promet v skladu s členom 44, 47, 49, 52, 53 ali 54.
2. Dovoljenje za promet z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini je veljavno za nedoločen čas.
3. Sklepi o izdaji, zavrnitvi, začasnem odvzemu, odvzemu ali spremembi dovoljenja za promet se objavijo.
4. Dovoljenje za promet za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini se izda samo predlagatelju s sedežem v Uniji. Zahteva o sedežu v Uniji velja tudi za imetnike dovoljenj za promet.
5. Dovoljenje za promet za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki so namenjena za eno ali več živalskih vrst za proizvodnjo živil, se lahko izda samo, če je farmakološka učinkovina dovoljena v skladu z Uredbo (ES) št. 470/2009 in vsemi drugimi akti, sprejetimi na njeni podlagi za zadevne živalske vrste.
6. Države članice lahko na svojem ozemlju dovolijo izjeme glede tega člena za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki so predvidena za živali, ki so izključno hišne, akvarijske ali ribniške živali, ptice v kletkah, domače golobe, terarijske živali, male glodavce, bele dihurje ter kunce, pod pogojem, da za ta zdravila za uporabo v veterinarski medicini ni potreben veterinarski recept ter da so bili izvedeni vsi potrebni ukrepi za preprečitev nedovoljene uporabe teh zdravil za druge živali.

*Člen 6***Predložitev vlog za dovoljenja za promet**

1. Vloge za dovoljenja za promet se predložijo pristojnemu organu, kadar se nanašajo na izdajo dovoljenj za promet v skladu s katerim od naslednjih postopkov:
  - (a) nacionalnim postopkom iz členov 46 in 47;
  - (b) decentraliziranim postopkom iz členov 48 in 49;
  - (c) postopkom vzajemnega priznavanja iz členov 51 in 52.
  - (d) postopkom naknadnega priznavanja iz člena 53.
2. Vloge za dovoljenja za promet se predložijo Agenciji, kadar se nanašajo na izdajo dovoljenj za promet v skladu s postopkom za pridobitev centraliziranega dovoljenja za promet iz členov 42 do 45.



**▼B**

3. Vloge iz odstavkov 1 in 2 se predložijo v elektronski obliki in zanje se uporabijo formati ki jih določi Agencija.
4. Predlagatelj je odgovoren za točnost informacij in dokumentacije, predloženih v zvezi z vlogo.
5. Pristojni organ ali Agencija, kakor je ustrezno, v 15 dneh od prejema vloge predlagatelja obvesti o tem, ali so bile predložene vse informacije in dokumentacija, ki se zahtevajo v skladu s členom 8, in ali je vloga veljavna.
6. Kadar pristojni organ ali Agencija, kakor je ustrezno, meni, da je vloga nepopolna, o tem obvesti predlagatelja in določi rok za predložitev manjkajočih informacij in dokumentacije. Če predlagatelj ne predloži manjkajočih informacij in dokumentacije v določenem roku, se šteje, da je bila vloga umaknjena.
7. Če predlagatelj ne zagotovi popolnega prevoda zahtevane dokumentacije v obdobju šestih mesecev po tem, ko prejme informacije iz členov 49(7), 52(8) ali 53(2), se šteje, da je vloga umaknjena.

*Člen 7***Jeziki**

1. Če država članica ne odloči drugače, je jezik oziroma so jeziki povzetka glavnih značilnosti zdravila in informacij na označevanju ali v navodilih za uporabo uradni jezik oziroma uradni jeziki države članice, v kateri se omogoči dostopnost na trgu za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini.
2. Zdravilo za uporabo v veterinarski medicini je lahko označeno v več jezikih.

**Oddelek 2****Zahteve glede dokumentacije***Člen 8***Podatki, ki jih je treba predložiti z vlogo**

1. Vloge za pridobitev dovoljenja za promet zajemajo naslednje:
  - (a) informacije, določene v Prilogi I;
  - (b) tehnično dokumentacijo, ki je potrebna za dokazovanje kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini v skladu z zahtevami iz Priloge II;
  - (c) povzetek glavnega dosjeja o sistemu farmakovigilance.
2. Kadar se vloga nanaša na protimikrobno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, se poleg informacij, tehnične dokumentacije in povzetka iz odstavka 1 predloži naslednje:

**▼B**

- (a) dokumentacija o neposrednih ali posrednih tveganjih za javno zdravje, zdravje živali ali okolje zaradi uporabe protimikrobnega zdravila za uporabo v veterinarski medicini pri živalih;
- (b) informacije o ustreznih ukrepih za zmanjšanje tveganja za omejitev razvoja mikrobne odpornosti v zvezi z uporabo zdravil za uporabo v veterinarski medicini.

3. Kadar se vloga nanaša na zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, ki je namenjeno za ciljne živalske vrste za proizvodnjo živil in vsebuje farmakološke učinkovine, ki niso dovoljene v skladu z Uredbo (ES) št. 470/2009 in vsemi drugimi akti, sprejetimi na njeni podlagi za zadevne živalske vrste, se poleg informacij, tehnične dokumentacije in povzetka iz odstavka 1 tega člena predloži dokument, ki potrjuje, da je bila Agenciji v skladu z navedeno uredbo predložena veljavna vloga za določitev mejnih vrednosti ostankov.

4. Odstavek 3 tega člena se ne uporablja za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, namenjena za živali iz vrste enoprstih kopitarjev, ki so bile označene kot živali, ki niso namenjene za zakol za prehrano ljudi v enotnem identifikacijskem dokumentu za celotno življenjsko dobo iz točke (c) člena 114(1) Uredbe (EU) 2016/429 in vseh drugih aktov, sprejetih na njeni podlagi, in učinkovine, ki jih vsebujejo navedena zdravila za uporabo v veterinarski medicini, niso dovoljena v skladu z Uredbo (ES) št. 470/2009 ali s katerimi koli drugimi akti, sprejetimi na njeni podlagi.

5. Kadar se vloga nanaša na zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebuje gensko spremenjene organizme v smislu člena 2 Direktive 2001/18/ES Evropskega parlamenta in Sveta <sup>(4)</sup> ali je sestavljeno iz takih organizmov, ji je treba poleg informacij, tehnične dokumentacije in povzetka iz odstavka 1 tega člena priložiti:

- (a) kopijo pisnega soglasja pristojnih organov za namerno sprostitev gensko spremenjenih organizmov v okolje za namene raziskav in razvoja, kot je določeno v delu B Direktive 2001/18/ES;
- (b) popolno tehnično dokumentacijo z informacijami, ki se zahtevajo v prilogah III in IV k Direktivi 2001/18/ES;
- (c) oceno tveganja za okolje v skladu z načeli Priloge II k Direktivi 2001/18/ES in
- (d) rezultate vseh preiskovanj, izvedenih za namene raziskav ali razvoja.

6. Kadar je vloga predložena v skladu z nacionalnim postopkom iz členov 46 in 47, predlagatelj poleg informacij, tehnične dokumentacije in povzetka iz odstavka 1 tega člena predloži izjavo, da vloge za pridobitev dovoljenja za promet z istim zdravilom za uporabo v veterinarski medicini ni predložil v drugi državi članici ali v Uniji oziroma da za isto zdravilo ni bilo izdano dovoljenje za promet v drugi državi članici ali v Uniji.

<sup>(4)</sup> Direktiva 2001/18/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 12. marca 2001 o namernem sproščanju gensko spremenjenih organizmov v okolje in razveljavitvi Direktive Sveta 90/220/EGS (UL L 106, 17.4.2001, str. 1).

**▼B**

## O d d e l e k 3

**Klinična preskušanja***Člen 9***Klinična preskušanja**

1. Vloga za odobritev kliničnega preskušanja se predloži v skladu z veljavnim nacionalnim pravom pristojnemu organu države članice, v kateri se klinično preskušanje izvaja.
2. Klinična preskušanja se odobrijo pod pogojem, da živali za proizvodnjo živil, ki se uporabljajo pri kliničnih preskušanjih, ali njihovi proizvodi ne vstopijo v prehransko verigo, razen če pristojni organ določi primerno karencu.
3. Pristojni organ izda sklep o odobritvi oziroma zavrnitvi kliničnega preskušanja v 60 dneh od prejema veljavne vloge.
4. Klinična preskušanja se izvajajo ob ustreznem upoštevanju mednarodnih smernic o dobri klinični praksi mednarodnega sodelovanja o harmonizaciji tehničnih zahtev za registracijo zdravil za uporabo v veterinarski medicini (VICH).
5. Podatki, ki izhajajo iz kliničnih preskušanj, se predložijo skupaj z vlogo za pridobitev dovoljenja za promet za zagotavljanje dokumentacije iz točke (b) člena 8(1).
6. Podatki iz kliničnih preskušanj, izvedenih zunaj Unije, se lahko upoštevajo pri oceni vloge za pridobitev dovoljenja za promet samo, če so preskušanja zasnovana, izvedena in se o njih poroča v skladu z mednarodnimi smernicami o dobri klinični praksi mednarodnega sodelovanja VICH.

## O d d e l e k 4

**Označevanje in navodilo za uporabo***Člen 10***Označevanje stične ovojnine zdravil za uporabo v veterinarski medicini**

1. Na stični obojnini zdravila za uporabo v veterinarski medicini se navedejo naslednje informacije in v skladu s členom 11(4) stična obojnina ne vsebuje nobenih drugih informacij kot:
  - (a) ime zdravila za uporabo v veterinarski medicini ter njegovo jakost in farmacevtsko obliko;
  - (b) kakovostno in količinsko navedbo učinkovin na enoto odmerka ali glede na obliko dajanja zdravila za določeno prostornino ali maso za uporabo splošnih imen;
  - (c) številko serije, pred katero je beseda „serija“;
  - (d) ime ali naziv podjetja ali logotip imetnika dovoljenja za promet;
  - (e) ciljne vrste;
  - (f) datum izteka roka uporabnosti zdravila v naslednji obliki: „mm/lill“, pred katerim je okrajšava „Exp.“;
  - (g) posebna navodila za shranjevanje, če obstajajo;

**▼B**

- (h) pot uporabe in
  - (i) če je ustrezno, karenco, tudi če je nič.
2. Informacije iz odstavka 1 tega člena morajo biti napisane s čitljivimi in razumljivimi znaki ali z okrajšavami ali piktogrami, splošno znanimi po vsej Uniji, kot so na seznamu v skladu s členom 17(2).
3. Ne glede na odstavek 1 lahko država članica odloči, da se na stični ovojnini zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki je dostopno na njenem ozemlju, informacijam, ki se zahtevajo v skladu s členom 1, doda identifikacijska koda.

*Člen 11***Označevanje zunanje ovojnine zdravil za uporabo v veterinarski medicini**

1. Na zunanji ovojnini zdravila za uporabo v veterinarski medicini se navedejo naslednje informacije in na njej ni nobenih drugih informacij kot:

- (a) informacije iz člena 10(1);
- (b) vsebine, izražene z maso, prostornino ali številom enot stičnih ovojnin zdravila za uporabo v veterinarski medicini;
- (c) opozorilo, da je treba zdravilo za uporabo v veterinarski medicini shranjevati nedosegljivo otrokom;
- (d) opozorilo, da je zdravilo za uporabo v veterinarski medicini namenjeno samo zdravljenju živali;
- (e) brez poseganja v člen 14(4), priporočilo, naj se prebere navodilo za uporabo;
- (f) v primeru homeopatskih zdravil za uporabo v veterinarski medicini navedba „homeopatsko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini“;
- (g) v primeru zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki se izdajo na veterinarski recept, indikacija oziroma indikacije;
- (h) številka dovoljenja za promet z zdravilom.

2. Država članica lahko odloči, da se na zunanji ovojnini zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki je dostopno na njenem ozemlju, informacijam, ki se zahtevajo v skladu s členom 1, doda identifikacijska koda. Ta se lahko uporabi kot nadomestilo za številko dovoljenja za promet z zdravilom iz točke (h) odstavka 1.

3. Informacije iz odstavka 1 tega člena morajo biti napisane s čitljivimi in razumljivimi znaki ali z okrajšavami ali piktogrami, splošno znanimi po vsej Uniji, kot so na seznamu v skladu s členom 17(2).

4. Kadar zunanje ovojnine ni, se vse informacije iz odstavkov 1 in 2 navedejo na stični ovojnini.

*Člen 12***Označevanje majhnih enot stične ovojnine zdravil za uporabo v veterinarski medicini**

1. Z odstopanjem od člena 10 enote stične ovojnine, ki so premajhne, da bi vsebovale informacije iz navedenega člena v čitljivi obliki, zajemajo naslednje informacije in na njih ni nobenih drugih informacij kot:

- (a) ime zdravila za uporabo v veterinarski medicini;

**▼B**

- (b) podatki o količinski sestavi učinkovin;
  - (c) številka serije, pred katero je beseda „serija“;
  - (d) datum izteka roka uporabnosti zdravila v naslednji obliki: „mm/lill“, pred katerim je okrajšava „Exp.“.
2. Enote stične ovojnine iz odstavka 1 tega člena imajo zunanjo ovojnino, ki zajema informacije iz člena 11(1), (2) in (3).

*Člen 13***Dodatne informacije na stični ali zunanji ovojnini zdravil za uporabo v veterinarski medicini**

Države članice lahko z odstopanjem od členov 10(1), 11(1) in 12(1) na svojem ozemlju in predlagatelju na zahtevo omogočijo, da na stično ali zunanjo ovojnino zdravila za uporabo v veterinarski medicini vključi dodatne koristne informacije v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila, ki ni oglas za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini.

*Člen 14***Navodila za uporabo zdravil za uporabo v veterinarski medicini**

1. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom da navodilo za uporabo nemudoma na voljo za vsako zdravilo za uporabo v veterinarski medicini. To navodilo za uporabo zajema vsaj naslednje informacije:
- (a) ime ali naziv podjetja ter stalni naslov ali registrirani kraj poslovanja imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalca ter, kadar je to primerno, predstavnika imetnika dovoljenja za promet z zdravilom;
  - (b) ime zdravila za uporabo v veterinarski medicini ter njegovo jakost in farmacevtsko obliko;
  - (c) kakovostno in količinsko sestavo učinkovine ali učinkovin;
  - (d) ciljne vrste, odmerke za vsako vrsto, način in pot uporabe ter po potrebi nasvet za pravilno dajanje;
  - (e) indikacije uporabe;
  - (f) kontraindikacije in neželene dogodke;
  - (g) če je ustrezno, karenco, tudi če je nič.
  - (h) posebna navodila za shranjevanje, če obstajajo;
  - (i) informacije, pomembne za varnost ali varovanje zdravja, vključno z morebitnimi posebnimi previdnostnimi ukrepi glede uporabe in drugimi opozorili;
  - (j) informacije o sistemih zbiranja iz člena 117, ki se uporabljajo za to zdravilo za uporabo v veterinarski medicini;
  - (k) številko dovoljenja za promet z zdravilom;
  - (l) kontaktne podatke imetnika dovoljenja za promet ali njegovega predstavnika, kar je ustrezno, za sporočanje domnevnih neželenih dogodkov;
  - (m) razvrstitev zdravila za uporabo v veterinarski medicini, kot je navedeno v členu 34.

**▼B**

2. Navodilo za uporabo lahko vsebuje dodatne informacije o distribuciji, imetniku dovoljenja ali morebitnih potrebnih varnostnih ukrepih v skladu z dovoljenjem za promet, če te informacije niso promocijske narave. Te dodatne informacije so napisane v navodilu za uporabo in so nedvoumno ločene od informacij iz odstavka 1.

3. Navodila za uporabo so napisana in oblikovana na čitljiv, jasen in razumljiv način, z izrazi, ki so razumljivi splošni javnosti. Države članice se lahko odločijo, da bodo dostopna v papirni ali elektronski obliki ali v obeh.

4. Z odstopanjem od odstavka 1 se lahko informacije, ki se zahtevajo v skladu s tem členom, alternativno zagotovijo na ovojnini zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

*Člen 15***Splošne zahteve glede informacij o zdravilu**

Informacije, našteje v členih 10 do 14, morajo biti skladne s povzetkom glavnih značilnosti zdravila, kot je določeno v členu 35.

*Člen 16***Navodila za uporabo registriranih homeopatskih zdravil za uporabo v veterinarski medicini**

Z odstopanjem od člena 14(1) navodila za uporabo homeopatskih zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki so registrirana v skladu s členom 86, zajemajo vsaj naslednje informacije:

- (a) znanstveno ime surovine ali surovin, ki mu sledi stopnja razredčitve z uporabo simbolov Evropske farmakopeje ali, če teh ni, farmakopej, ki se uradno uporabljajo v državah članicah;
- (b) ime ali naziv podjetja in stalni naslov ali registrirani kraj poslovanja imetnika registracije, in kadar je to primerno, proizvajalca,
- (c) način uporabe ter po potrebi pot uporabe;
- (d) farmacevtsko obliko;
- (e) posebna navodila za shranjevanje, če obstajajo;
- (f) ciljne vrste in, po potrebi odmerki za vsako od ciljnih vrst;
- (g) posebno opozorilo, če je za homeopatsko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini to potrebno,
- (h) registracijsko številko;
- (i) karenci, če je primerno;
- (j) navedbo „homeopatsko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini“.

*Člen 17***Izvedbena pooblastila v zvezi s tem oddelkom**

1. Komisija z izvedbenimi akti po potrebi določi enotna pravila o identifikacijski kodi iz členov 10(3) in 11(2). Ti izvedbeni akti se sprejmejo v skladu s postopkom pregleda iz člena 145(2).
  
2. Komisija z izvedbenimi akti sprejme seznam okrajšav in piktogramov, ki so splošno znani po vsej Uniji in se uporabijo za namene iz členov 10(2) in 11(3). Ti izvedbeni akti se sprejmejo v skladu s postopkom pregleda iz člena 145(2).
  
3. Komisija z izvedbenimi akti določi enotna pravila o velikosti majhnih enot stične ovojnine iz člena 12. Ti izvedbeni akti se sprejmejo v skladu s postopkom pregleda iz člena 145(2).

## O d d e l e k 5

**Posebne zahteve glede dokumentacije za generična, hibridna in kombinirana zdravila za uporabo v veterinarski medicini ter za vloge na podlagi soglasja in bibliografskih podatkov***Člen 18***Generična zdravila za uporabo v veterinarski medicini**

1. Z odstopanjem od točke (b) člena 8(1) se ne zahteva, da vloga za pridobitev dovoljenja za promet z generičnim zdravilom za uporabo v veterinarski medicini vsebuje dokumentacijo o varnosti in učinkovitosti, če so izpolnjeni vsi naslednji pogoji:
  - (a) študije biološke uporabnosti so dokazale bioekvivalenco generičnega zdravila za uporabo v veterinarski medicini z referenčnim zdravilom za uporabo v veterinarski medicini ali pa je predložena obrazložitev, zakaj študije niso bile izvedene;
  
  - (b) vloga izpolnjuje zahteve iz Priloge II;
  
  - (c) predlagatelj dokaže, da se vloga nanaša na generično zdravilo za uporabo v veterinarski medicini referenčnega zdravila za uporabo v veterinarski medicini, za katerega se je obdobje varstva tehnične dokumentacije iz členov 39 in 40 izteklo ali se bo izteklo v manj kot dveh letih;
  
2. Kadar je učinkovina generičnega zdravila za uporabo v veterinarski medicini sestavljena iz soli, estrov, etrov, izomerov in mešanic izomerov, kompleksov ali derivatov, ki so drugačni kot tisti v učinkovini, ki se uporablja v referenčnem zdravilu za uporabo v veterinarski medicini, se šteje za isto učinkovino, kot je bila uporabljena v referenčnem zdravilu za uporabo v veterinarski medicini, razen če se njune

**▼B**

lastnosti glede varnosti in učinkovitosti bistveno razlikujejo. Kadar se učinkovina bistveno razlikuje po navedenih lastnostih, predlagatelj predloži dodatne informacije, da dokaže varnost ali učinkovitost različnih soli, estrov ali derivatov odobrene učinkovine referenčnega zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

3. Kadar se predstavijo različne peroralne farmacevtske oblike generičnega zdravila s takojšnjim sproščanjem za uporabo v veterinarski medicini, se štejejo za enako farmacevtsko obliko.

4. Kadar referenčno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini nima dovoljenja za promet v državi članici, v kateri je predložena vloga za generično zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, ali je vloga predložena v skladu s členom 42(4) in ima referenčno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini dovoljenje za promet v državi članici, predlagatelj v svoji vlogi navede državo članico, v kateri je izdano dovoljenje za promet z referenčnim zdravilom za uporabo v veterinarski medicini.

5. Pristojni organ ali Agencija, kakor je ustrezno, lahko od pristojnega organa države članice, v kateri ima dovoljenje za promet, zahteva informacije o referenčnem zdravilu za uporabo v veterinarski medicini. Te informacije se pošljejo prosilcu v 30 dneh od prejema zahteve.

6. Povzetek glavnih značilnosti generičnega zdravila za uporabo v veterinarski medicini je v bistvu podoben povzetku glavnih značilnosti referenčnega zdravila za uporabo v veterinarski medicini. Ta zahteva pa se ne uporablja za tiste dele povzetka glavnih značilnosti referenčnega zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki se nanašajo na indikacije ali farmacevtske oblike, ki jih še vedno zajema patentno pravo v času, ko je izdano dovoljenje za promet z generičnim zdravilom za uporabo v veterinarski medicini.

7. Pristojni organ ali Agencija, kakor je ustrezno, lahko zahteva, da predlagatelj predloži varnostne podatke o morebitnih tveganjih, ki jih predstavlja generično zdravilo za uporabo v veterinarski medicini za okolje, kadar je bilo dovoljenje za promet z referenčnim zdravilom za uporabo v veterinarski medicini izdano pred 1. oktobrom 2005.

*Člen 19***Hibridna zdravila za uporabo v veterinarski medicini**

1. Z odstopanjem od člena 18(1) se zahtevajo rezultati ustreznih predkliničnih študij ali kliničnih preskušanj, ko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ne izpolnjuje vseh značilnosti generičnega zdravila za uporabo v veterinarski medicini zaradi enega ali več od naslednjih razlogov:



**▼B**

- (a) sprememb učinkovin ali snovi, indikacij uporabe, jakosti, farmacevtske oblike ali poti uporabe generičnega zdravila za uporabo v veterinarski medicini v primerjavi z referenčnim zdravilom za uporabo v veterinarski medicini;
- (b) študij biološke uporabnosti ni mogoče uporabiti za dokazovanje bioekvivalence z referenčnim zdravilom za uporabo v veterinarski medicini ali
- (c) obstajajo razlike v zvezi s surovinami ali proizvodnimi postopki za biološko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini in referenčno biološko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini.

2. Predklinične študije ali klinična preskušanja hibridnih zdravil za uporabo v veterinarski medicini se lahko izvajajo s serijami referenčnih zdravil za uporabo v veterinarski medicini z dovoljenjem za promet v Uniji ali tretji državi.

Predlagatelj dokaže, da je referenčno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini z dovoljenjem za promet v tretji državi dobilo dovoljenje v skladu z zahtevami, enakovrednimi tistim, ki so določene v Uniji za referenčna zdravila za uporabo v veterinarski medicini, in sta zdravili tako zelo podobni, da se lahko medsebojno nadomestita.

*Člen 20***Kombinirana zdravila za uporabo v veterinarski medicini**

Z odstopanjem od točke (b) člena 8(1) se v primeru zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo učinkovine, uporabljene v sestavi zdravila z dovoljenjem za promet za uporabo v veterinarski medicini, ne zahteva zagotavljanje podatkov o varnosti in učinkovitosti za vsako posamezno učinkovino.

*Člen 21***Vloga na podlagi soglasja**

Z odstopanjem od točke (b) člena 8(1) predlagatelju za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini ni treba predložiti tehnične dokumentacije o kakovosti, varnosti in učinkovitosti, če v obliki izjave o dostopnosti podatkov dokaže, da mu je dovoljeno uporabljati to dokumentacijo, predloženo v zvezi z že odobrenim zdravilom za uporabo v veterinarski medicini.

*Člen 22***Vloga na podlagi bibliografskih podatkov**

1. Z odstopanjem od točke (b) člena 8(1) predlagatelju ni treba predložiti dokumentacije o varnosti in učinkovitosti, če dokaže, da so učinkovine v zdravilu za uporabo v veterinarski medicini dobro uveljavljene v veterinarski uporabi v Uniji vsaj deset let, da je njihova učinkovitost dokumentirana ter da zagotavljajo sprejemljivo raven varnosti.

2. Vloga izpolnjuje zahteve iz Priloge II.



## Oddelek 6

**Dovoljenja za promet za omejeni trg in v izjemnih okoliščinah***Člen 23***Vloge za omejene trge**

1. Z odstopanjem od točke (b) člena 8(1) predlagatelju ni treba zagotoviti celovite dokumentacije o varnosti ali učinkovitosti v skladu s Prilogo II, če sta izpolnjena oba naslednja pogoja:

- (a) korist dostopnosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini na trgu za zdravje živali ali javno zdravje odtehta tveganje, ki izhaja iz dejstva, da določena dokumentacija ni bila predložena;
- (b) predlagatelj predloži dokaze, da je zdravilo za uporabo v veterinarski medicini namenjeno za omejeni trg.

2. Kadar se za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini izda dovoljenje za promet v skladu s tem členom, se v povzetku glavnih značilnosti zdravila jasno navede, da je bila opravljena le omejena ocena varnosti ali učinkovitosti zaradi pomanjkanja celovitih podatkov o varnosti ali učinkovitosti.

*Člen 24***Veljavnost dovoljenja za promet za omejeni trg in postopek za njegov ponovni pregled**

1. Z odstopanjem od člena 5(2) velja dovoljenje za promet za omejeni trg pet let.

2. Pred iztekom petletnega obdobja veljavnosti iz odstavka 1 tega člena se dovoljenja za promet za omejeni trg, izdana v skladu s členom 23, ponovno pregledajo na podlagi vloge imetnika dovoljenja za promet. Ta vloga vključuje posodobljeno oceno razmerja med tveganji in koristmi.

3. Imetnik dovoljenja za promet za omejeni trg predloži vlogo za ponovni pregled pristojnemu organu, ki je izdal dovoljenje, ali Agenciji, kakor je ustrezno, vsaj šest mesecev pred iztekom petletnega obdobja veljavnosti iz odstavka 1 tega člena. Vloga za ponovni pregled je omejena na dokazovanje, da so še vedno izpolnjeni pogoji iz člena 23(1).

4. Ko se predloži vloga za ponovni pregled, ostane dovoljenje za promet za omejeni trg veljavno, dokler pristojni organ ali Komisija, kakor je ustrezno, ne sprejme odločitve o vlogi.

5. Pristojni organ ali Agencija, kakor je ustrezno, oceni vlogi za ponovni pregled in podaljšanje veljavnosti dovoljenja za promet.

Na podlagi te ocene, če je razmerje med koristmi in tveganji še vedno pozitivno, pristojni organ ali Komisija, kakor je ustrezno, podaljša veljavnost dovoljenja za promet za dodatna petletna obdobja.

**▼B**

6. Pristojni organ ali Komisija, kakor je ustrezno, lahko kadar koli izda dovoljenje za promet z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini za omejeni trg z neomejeno časovno veljavnostjo, če imetnik dovoljenja za promet za omejeni trg predloži manjkajoče podatke o varnosti ali učinkovitosti iz člena 23(1).

*Člen 25***Vloge v izjemnih okoliščinah**

Z odstopanjem od točke (b) člena 8(1) v izjemnih okoliščinah v zvezi z zdravjem živali ali javnim zdravjem, lahko predlagatelj predloži vlogo, ki ne izpolnjuje vseh zahtev navedene točke, pri kateri korist takojšnje dostopnosti zadevnega zdravila za uporabo v veterinarski medicini na trgu za zdravje živali ali javno zdravje odtehta tveganje, izhajajoče iz tega, da določena dokumentacija o kakovosti, varnosti ali učinkovitosti ni bila predložena. V tem primeru mora predlagatelj dokazati, da zaradi objektivnih in preverljivih razlogov ni mogoče zagotoviti določene dokumentacije o kakovosti, varnosti ali učinkovitosti v skladu s Prilogo II.

*Člen 26***Pogoji za dovoljenje za promet v izjemnih okoliščinah**

1. V izjemnih okoliščinah iz člena 25 se lahko izda dovoljenje za promet, pri tem pa za imetnika dovoljenja za promet velja ena ali več od naslednjih zahtev:

- (a) zahteva po uvedbi pogojev ali omejitev, zlasti v zvezi z varnostjo zdravila za uporabo v veterinarski medicini;
- (b) zahteva po uradnem obveščanju pristojnih organov ali Agencije, kakor je ustrezno, o vseh neželenih dogodkih v zvezi z uporabo zdravila za uporabo v veterinarski medicini.
- (c) zahteva po izvajanju študij po izdaji dovoljenja za promet.

2. Kadar se za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini izda dovoljenje za promet v skladu s tem členom, se v povzetku glavnih značilnosti zdravila jasno navede, da je bila opravljena le omejena ocena kakovosti, varnosti ali učinkovitosti zaradi pomanjkanja celovitih podatkov o kakovosti, varnosti ali učinkovitosti.

*Člen 27***Veljavnost dovoljenja za promet v izjemnih okoliščinah in postopek za njegov ponovni pregled**

1. Z odstopanjem od člena 5(2) dovoljenje za promet v izjemnih okoliščinah velja eno leto.

2. Pred iztekom enoletnega obdobja veljavnosti iz odstavka 1 tega člena se dovoljenja za promet, izdana v skladu s členoma 25 in 26, ponovno pregledajo na podlagi vloge imetnika dovoljenja za promet. Ta vloga vključuje posodobljeno oceno razmerja med tveganji in koristmi.

**▼B**

3. Imetnik dovoljenja za promet v izjemnih okoliščinah predloži vlogo za ponovni pregled pristojnemu organu, ki je izdal dovoljenje, ali Agenciji, kakor je ustrezno, vsaj tri mesece pred iztekom enoletnega obdobja veljavnosti iz odstavka 1. Vloga za ponovni pregled vsebuje dokaze, da še vedno obstajajo izjemne okoliščine v zvezi z zdravjem živali ali javnim zdravjem.

4. Ko se predloži vloga za ponovni pregled, ostane dovoljenje za promet veljavno, dokler pristojni organ ali Komisija, kakor je ustrezno, ne sprejme odločitve o vlogi.

5. Pristojni organ ali Agencija, kakor je ustrezno, oceni vlogo.

Na podlagi te ocene, če je razmerje med koristmi in tveganji še vedno pozitivno, pristojni organ ali Komisija, kakor je ustrezno, podaljša veljavnost dovoljenja za promet za eno leto.

6. Pristojni organ ali Komisija, kakor je ustrezno, lahko kadar koli izda dovoljenje za promet z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini z neomejeno časovno veljavnostjo v skladu s členoma 25 in 26, če imetnik dovoljenja za promet predloži manjkajoče podatke o kakovosti, varnosti ali učinkovitosti iz člena 25.

## Oddelek 7

### **Pregled vlog in podlaga za izdajo dovoljenj za promet**

#### *Člen 28*

#### **Pregled vlog**

1. Pristojni organ ali Agencija, kakor je ustrezno, ki mu oziroma ji je bila predložena vloga v skladu s členom 6:

- (a) preveri, ali predloženi podatki izpolnjujejo zahteve iz člena 8;
- (b) oceni zdravilo za uporabo v veterinarski medicini glede na predloženo dokumentacijo o kakovosti, varnosti in učinkovitosti;
- (c) pripravi sklep o razmerju med koristmi in tveganji za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini.

2. Med postopkom pregledovanja vlog za pridobitev dovoljenj za promet z zdravili za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo gensko spremenjene organizme ali so iz njih sestavljeni, kot je navedeno v členu 8(5) te uredbe, Agencija opravi potrebno posvetovanje z organi, ki jih Unija ali države članice vzpostavijo v skladu z Direktivo 2001/18/ES.

*Člen 29***Zahteve za laboratorije med pregledovanjem vlog**

1. Pristojni organ ali Agencija, kakor je ustrezno, ki pregleduje vlogo, lahko od predlagatelja zahteva, da referenčnemu laboratoriju Evropske unije, uradnemu kontrolnemu laboratoriju za preskušanje zdravil ali laboratoriju, ki ga je za ta namen določila država članica, predloži vzorce, ki so potrebni, da:

- (a) se testirajo zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, njegove vhodne snovi in po potrebi vmesni proizvodi ali druge sestavine, da se zagotovi zadovoljivost metod nadzora, ki jih uporablja proizvajalec in ki so opisane v dokumentaciji vloge;
- (b) se v primeru zdravil za uporabo v veterinarski medicini, predvidenih za živali za proizvodnjo hrane, preveri, ali je analizna metoda za detekcijo, ki jo predlaga predlagatelj za namene testov izločanja ostankov, zadovoljiva in primerna za odkrivanje prisotnosti ostankov, zlasti tistih, ki presegajo mejne vrednosti ostankov farmakoloških učinkovin, ki jih je določila Komisija v skladu z Uredbo (ES) št. 470/2009, ter za namen uradnega nadzora nad živalmi in proizvodi živalskega izvora v skladu z Uredbo (EU) 2017/625.

2. Roki iz členov 44, 47, 49, 52 in 53 se odložijo, dokler niso predloženi vzorci, zahtevani v skladu z odstavkom 1 tega člena.

*Člen 30***Informacije o proizvajalcih v tretjih državah**

Pristojni organ ali Agencija, kakor je ustrezno, ki mu oziroma ji je bila predložena vloga v skladu s členom 6, s postopkom, določenim v členih 88, 89 in 90, potrdi, da so proizvajalci zdravil za uporabo v veterinarski medicini iz tretjih držav zmožni proizvajati zadevno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali izvesti kontrolne preskuse v skladu z metodami, opisanimi v dokumentaciji, predloženi v podporo vlogi v skladu s členom 8(1). Pristojni organ ali Agencija, kakor je ustrezno, lahko zahteva, da zadevni organ predloži informacije, ki potrjujejo, da so proizvajalci zdravil za uporabo v veterinarski medicini zmožni izvajati dejavnosti iz tega člena.

*Člen 31***Dodatne informacije predlagatelja**

Pristojni organ ali Agencija, kakor je ustrezno, ki mu oziroma ji je bila predložena vloga v skladu s členom 6, predlagatelja obvesti, če je dokumentacija, predložena v podporo vlogi, nezadostna. Pristojni organ ali Agencija, kakor je ustrezno, od predlagatelja zahteva, da predloži dodatne informacije v določenem roku. V takem primeru se roki iz členov 44, 47, 49, 52 in 53 odložijo, dokler se ne predložijo dodatne informacije.

**▼B***Člen 32***Umik vlog**

1. Predlagatelj lahko umakne vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, predloženo pristojnemu organu ali Agenciji, kakor je ustrezno, kadar koli pred sprejetjem sklepa iz člena 44, 47, 49, 52 ali 53.
2. Če predlagatelj umakne vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, predloženo pristojnemu organu ali Agenciji, kakor je ustrezno, preden je pregled vloge iz člena 28 zaključen, predlagatelj o razlogih za to obvesti pristojni organ ali Agencijo, kakor je ustrezno, ki mu oziroma ji je bila predložena vloga v skladu s členom 6.
3. Pristojni organ ali Agencija, kakor je ustrezno, po izbrisu vseh poslovno zaupnih informacij objavi informacijo o tem, da je vloga skupaj z že pripravljenim poročilom ali mnenjem, kakor je ustrezno, umaknjena.

*Člen 33***Rezultat ocene**

1. Ko pristojni organ ali Agencija, kakor je ustrezno, pregleda vlogo v skladu s členom 28, pripravi poročilo o oceni ali mnenje. V primeru pozitivne ocene vključuje to poročilo o oceni ali mnenje naslednje:
  - (a) povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki zajemajo informacije, določene v členu 35;
  - (b) podrobnosti o morebitnih pogojih ali omejitvah, ki jih je treba uvesti v zvezi z dobavo ali varno in učinkovito uporabo zadevnega zdravila za uporabo v veterinarski medicini, vključno z razvrstitvijo zdravila za uporabo v veterinarski medicini v skladu s členom 34;
  - (c) besedilo označevanja in navodila za uporabo, določeno v členih 10 do 14.
2. V primeru negativne ocene poročilo o oceni ali mnenje iz odstavka 1 vsebuje obrazložitev za tako ugotovitev.

*Člen 34***Razvrstitev zdravil za uporabo v veterinarski medicini**

1. Pristojni organ ali Komisija, kakor je ustrezno, pri izdaji dovoljenja za promet iz člena 5(1) razvrsti naslednja zdravila za uporabo v veterinarski medicini kot zdravila na veterinarski recept:
  - (a) zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo narkotike ali psihotropne snovi ali snovi, ki se pogosto uporabljajo pri nezakoniti proizvodnji teh drog ali snovi, vključno s tistimi, ki so zajeti v Enotno konvencijo Združenih narodov o narkotikah iz leta 1961, kot je bila spremenjena s Protokolom iz leta 1972, Konvencijo Združenih narodov o psihotropnih substancah iz leta 1971, Konvencijo Združenih narodov zoper nezakoniti promet z mamili in psihotropnimi snovmi iz leta 1988 ali z zakonodajo Unije o predhodnih sestavinah za prepovedane droge;

**▼B**

- (b) zdravila za uporabo v veterinarski medicini za živali, namenjene proizvodnji živil;
- (c) protimikrobna zdravila za uporabo v veterinarski medicini;
- (d) zdravila za uporabo v veterinarski medicini, namenjena zdravljenju patoloških procesov, ki zahtevajo podrobno predhodno diagnozo ali uporaba katerih bi lahko ovirala ali vplivala na poznejše diagnostične ali terapevtske ukrepe;
- (e) zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki se uporabljajo za evtanazijo živali;
- (f) zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo učinkovino, za katero je izdano dovoljenje za manj kot pet let v Uniji;
- (g) imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini;
- (h) brez poseganja v Direktivo Sveta 96/22/ES <sup>(5)</sup>, zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo učinkovine s hormonskim ali tirostatičnim delovanjem ali beta-agoniste.

2. Pristojni organ ali Komisija, kakor je ustrezno, lahko, ne glede na odstavek 1 tega člena, zdravilo za uporabo v veterinarski medicini razvrstita kot zdravilo na veterinarski recept, če je v skladu z nacionalnim pravom razvrščeno kot narkotična droga ali kadar so v povzetek glavnih značilnosti zdravila iz člena 35 vključeni posebni varnostni ukrepi.

3. Z odstopanjem od odstavka 1 pristojni organ ali Komisija, kakor je ustrezno, lahko razvrsti kot zdravila za uporabo v veterinarski medicini kot taka, za katera ni potreben veterinarski recept, kadar ne gre za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz točk (a), (c), (e) in (h) odstavka 1 in so izpolnjeni vsi naslednji pogoji:

- (a) dajanje zdravila za uporabo v veterinarski medicini je omejena na farmacevtske oblike, ki pri uporabi zdravila ne zahtevajo nobenega posebnega znanja ali spretnosti;
- (b) zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ne predstavlja neposrednega ali posrednega tveganja za žival ali zdravljenjo žival ali druge živali, osebo, ki ga daje, ali okolje, tudi če je dano nepravilno;
- (c) povzetek glavnih značilnosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini ne zajema nobenih opozoril o možnih neželenih dogodkih, ki izhajajo iz njegove pravilne uporabe;
- (d) niti za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini niti za katero drugo zdravilo, ki vsebuje isto učinkovino, ni preteklih poročil o pogostih neželenih dogodkih;
- (e) povzetek glavnih značilnosti zdravila ne navaja kontraindikacij v zvezi z uporabo zadevnega zdravila v kombinaciji z drugimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini, ki se običajno uporabljajo brez recepta;

<sup>(5)</sup> Direktiva Sveta 96/22/ES z dne 29. aprila 1996 o prepovedi uporabe v živalih določenih snovi, ki imajo hormonalno ali tirostatično delovanje, in beta-agonistov ter o razveljavitvi direktiv 81/602/EGS, 88/146/EGS in 88/299/EGS (UL L 125, 23.5.1996, str. 3).

**▼B**

- (f) kar zadeva ostanke v živilih, pridobljenih iz zdravljenih živali, ni tveganja za javno zdravje, tudi kadar se zdravilo za uporabo v veterinarski medicini uporablja nepravilno;
- (g) kar zadeva razvoj odpornosti proti snovem, ni tveganja za javno zdravje ali zdravje živali, tudi kadar se zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebuje navedene snovi, uporablja nepravilno.

*Člen 35***Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila iz točke (a) člena 33(1) zajema naslednje informacije v naslednjem zaporedju:

- (a) ime zdravila za uporabo v veterinarski medicini in po potrebi seznam imen tega zdravila, kot so bila odobrena v različnih državah članicah;
- (b) kakovostna in količinska sestava učinkovin ali snovi ter kakovostna sestava pomožnih snovi in drugih sestavin z navedbo njihovega splošnega imena ali kemijskega opisa snovi, in njihovo količinsko sestavo, če je ta informacija bistvena za pravilno dajanje zdravila za uporabo v veterinarski medicini;
- (c) klinične informacije:
  - (i) ciljne vrste;
  - (ii) indikacije za uporabo za vsako ciljno vrsto;
  - (iii) kontraindikacije;
  - (iv) posebna opozorila;
  - (v) posebni previdnostni ukrepi pri uporabi, zlasti posebni previdnostni ukrepi za varno uporabo pri posamezni ciljni vrsti, posebni previdnostni ukrepi, ki naj jih izvaja oseba, ki daje to veterinarsko zdravilo živalim, in posebni previdnostni ukrepi za varstvo okolja;
  - (vi) pogostost in resnost neželenih dogodkov;
  - (vii) uporaba v obdobju brejosti, laktacije ali nesnosti;
  - (viii) interakcija z drugimi zdravili ter druge oblike interakcije;
  - (ix) pot uporabe in odmerjanje;
  - (x) simptomi prevelikega odmerjanja ter nujni postopki in protistrupi v primeru prevelikega odmerjanja, kadar je to ustrezno;
  - (xi) posebne omejitve uporabe;



**▼B**

(xii) posebni pogoji za uporabo, vključno z omejitvami uporabe protimikrobnih in antiparazitskih zdravil za uporabo v veterinarski medicini, da se omeji tveganje za razvoj odpornosti;

(xiii) če je ustrezno, karence, tudi kadar karence ni;

(d) farmakološke informacije:

(i) anatomsko-terapevtsko-kemijska veterinarska oznaka (ATCvet Code);

(ii) farmakodinamika;

(iii) farmakokinetika.

Kadar gre za imunološko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, se namesto točk (i), (ii) in (iii) navedejo imunološke informacije;

(e) farmacevtski podatki:

(i) glavne neskladnosti;

(ii) rok uporabnosti, kadar je ustrezno po rekonstituciji zdravila ali po prvem odpiranju stične ovojnine;

(iii) posebni previdnostni ukrepi za shranjevanje;

(iv) narava in sestava stične ovojnine;

(v) zahteva, da se uporabi sistem vračanja za zdravila za uporabo v veterinarski medicini za odstranitev neporabljenih zdravil za uporabo v veterinarski medicini ali odpadnih snovi, ki nastanejo pri uporabi teh zdravil, ter po potrebi dodatni preventivni ukrepi za odstranitev nevarnih odpadnih neporabljenih zdravil za uporabo v veterinarski medicini ali odpadnih snovi, ki nastanejo pri njihovi uporabi;

(f) ime imetnika dovoljenja za promet;

(g) številka ali številke dovoljenja za promet;

(h) datum pridobitve dovoljenja za promet;

(i) datum zadnje spremembe povzetka glavnih značilnosti zdravila;

(j) za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz člena 23 ali 25 po potrebi izjava:

(i) „dovoljenje za promet izdano za omejen trg, zato ocena temelji na prilagojenih zahtevah glede dokumentacije“ ali

(ii) „dovoljenje za promet v izjemnih okoliščinah, zato ocena temelji na prilagojenih zahtevah glede dokumentacije“;

(k) informacije o sistemih zbiranja iz člena 117, ki se uporabljajo za zadevno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini;

(l) razvrstitev zdravila za uporabo v veterinarski medicini, kot je navedeno v členu 34, za vsako državo članico, kjer je zdravilo odobreno.

**▼B**

2. V primeru generičnih zdravil za uporabo v veterinarski medicini se lahko opustijo tisti deli povzetka glavnih značilnosti referenčnega zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki se nanašajo na indikacije ali farmacevtske oblike, ki so v času dajanja generičnega zdravila za uporabo v veterinarski medicini v promet v posamezni državi članici zaščitene s patentnim pravom.

*Člen 36***Sklepi o izdaji dovoljenj za promet**

1. Sklepi o izdaji dovoljenj za promet iz člena 5(1) se sprejmejo na podlagi dokumentov, pripravljenih v skladu s členom 33(1), in se z njimi določijo morebitni pogoji za dajanje v promet za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ter povzetek glavnih značilnosti zdravila (v nadaljnjem besedilu: pogoji za dovoljenje za promet z zdravilom).

2. Kadar se vloga nanaša na protimikrobna zdravila za uporabo v veterinarski medicini, lahko pristojni organ ali Komisija, kakor je ustrezno, od imetnika dovoljenja za promet zahteva, da opravi študije po pridobitvi dovoljenja za promet in tako zagotovi, da je razmerje med tveganji in koristmi glede na morebitni razvoj mikrobne odpornosti še vedno pozitivno.

*Člen 37***Sklepi o zavrnitvi dovoljenj za promet**

1. Sklepi o zavrnitvi dovoljenj za promet iz člena 5(1) se sprejmejo na podlagi dokumentov, pripravljenih v skladu s členom 33(1), in vsebujejo ustrezno utemeljitev in razloge za zavrnitev.

2. Dovoljenje za promet se zavrne, če je izpolnjen kateri koli od naslednjih pogojev:

- (a) vloga ni skladna s tem poglavjem;
- (b) razmerje med tveganji in koristmi zdravila za uporabo v veterinarski medicini je negativno;
- (c) predlagatelj ni predložil dovolj informacij o kakovosti, varnosti ali učinkovitosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini;
- (d) zdravilo za uporabo v veterinarski medicini je protimikrobno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, predstavljeno za uporabo kot sredstvo za povečanje proizvodnosti, da se spodbudi rast zdravljenih živali ali poveča donosnost zdravljenih živali;
- (e) predlagana karenca ni dovolj dolga, da bi zagotovila varnost živil, ali pa je nezadostno utemeljena;
- (f) tveganje za javno zdravje v primeru razvoja mikrobne odpornosti ali odpornosti proti antiparazitikom je večje od koristi zdravila za uporabo v veterinarski medicini za zdravje živali;

**▼B**

- (g) predlagatelj ni predložil zadostnih dokazov o učinkovitosti v zvezi s ciljnimi vrstami;
  - (h) kakovostna in količinska sestava zdravila za uporabo v veterinarski medicini ni takšna, kot je navedena v vlogi;
  - (i) tveganja za javno zdravje ali zdravje živali ali za okolje niso zadostno obravnavana ali
  - (j) učinkovina v zdravilu za uporabo v veterinarski medicini izpolnjuje merila za obstojno, bioakumulativno in strupeno snov ali zelo obstojno in zelo bioakumulativno, zdravilo za uporabo v veterinarski medicini pa je namenjeno za uporabo pri živalih za proizvodnjo živil, razen če se dokaže, da je ta učinkovina nujno potrebna za preprečevanje ali nadzorovanje resnega tveganja za zdravje živali.
3. Dovoljenje za promet s protimikrobnim zdravilom za uporabo v veterinarski medicini se zavrne, če je snov rezervirana za zdravljenje nekaterih okužb pri ljudeh, kakor je določeno v odstavku 5.
4. Na Komisijo se v skladu s členom 147 prenese pooblastilo za sprejemanje delegiranih aktov, da dopolni to uredbo z določitvijo meril za opredelitev protimikrobnih snovi, ki jih je treba rezervirati za zdravljenje nekaterih okužb pri ljudeh, da se ohrani učinkovitost teh protimikrobnih snovi.
5. Komisija z izvedbenimi akti določi protimikrobne snovi ali skupino protimikrobnih snovi, rezerviranih za zdravljenje nekaterih okužb pri ljudeh. Ti izvedbeni akti se sprejmejo v skladu s postopkom pregleda iz člena 145(2).
6. Komisija pri sprejemanju aktov iz odstavkov 4 in 5 upošteva znanstvene napotke Agencije, EFSA in drugih ustreznih agencij Unije.

**Oddelek 8****Varstvo tehnične dokumentacije***Člen 38***Varstvo tehnične dokumentacije**

1. Brez poseganja v zahteve in obveznosti iz Direktive 2010/63/EU se drugi predlagatelji ne sklicujejo na tehnično dokumentacijo o kakovosti, varnosti in učinkovitosti, ki je bila prvotno predložena za pridobitev ali spremembo dovoljenja za promet, ko prosijo za dovoljenje za promet ali za spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, razen če:
- (a) se je obdobje varstva tehnične dokumentacije, kot je določeno v členih 39 in 40 te uredbe, izteklo ali se bo izteklo v manj kot dveh letih;
  - (b) so predlagatelji v zvezi s to dokumentacijo prejeli pisno soglasje v obliki izjave o dostopnosti podatkov.
2. Varstvo tehnične dokumentacije iz odstavka 1 (v nadaljnjem besedilu: varstvo tehnične dokumentacije) se uporablja tudi v državah članicah, v katerih zdravilo za uporabo v veterinarski medicini nima dovoljenja za promet ali ga nima več.

**▼B**

3. Dovoljenje za promet ali sprememba pogojev dovoljenja za promet, ki se razlikuje od že izdanega dovoljenja za promet za istega imetnika samo po ciljni vrsti, jakosti, farmacevtski obliki, poteh uporabe ali predstavitvi, šteje za isto dovoljenje za promet kot že izdano dovoljenje za promet za istega imetnika za namene uporabe pravil o varstvu tehnične dokumentacije.

*Člen 39***Obdobja varstva tehnične dokumentacije**

1. Obdobje varstva tehnične dokumentacije je:
  - (a) deset let za zdravila za uporabo v veterinarski medicini za govedo, ovce za proizvodnjo mesa, prašiče, piščance, pse in mačke;
  - (b) 14 let za protimikrobna zdravila za uporabo v veterinarski medicini za govedo, ovce za proizvodnjo mesa, prašiče, piščance, pse in mačke, ki vsebujejo protimikrobno učinkovino, ki ni učinkovina v zdravilu za uporabo v veterinarski medicini, ki je imelo na datum predložitve vloge že izdano dovoljenje za promet v Uniji;
  - (c) 18 let za zdravila za uporabo v veterinarski medicini za čebele;
  - (d) 14 let za zdravila za uporabo v veterinarski medicini za živalske vrste, ki niso navedene v točkah (a) in (c).
2. Varstvo tehnične dokumentacije se uporablja od dneva izdaje dovoljenja za promet z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini v skladu s členom 5(1).

*Člen 40***Podaljšanje obdobja in dodatna obdobja varstva tehnične dokumentacije**

1. Kadar se prvo dovoljenje za promet izda za več kot eno živalsko vrsto iz točke (a) ali (b) člena 39(1) ali se v skladu s členom 67 odobri sprememba za razširitev dovoljenja za promet na še eno vrsto iz točke (a) ali (b) člena 39(1), se obdobje varstva iz člena 39 podaljša za eno leto za vsako dodatno ciljno vrsto, pod pogojem, da je vloga za spremembo predložena vsaj tri leta pred iztekom obdobja varstva iz točke (a) ali (b) člena 39(1).
2. Kadar se prvo dovoljenje za promet izda za več kot eno živalsko vrsto iz točke (d) člena 39(1) ali se odobri sprememba v skladu s členom 67 za razširitev dovoljenja za promet na še eno živalsko vrsto iz točke (a) člena 39(1), se obdobje varstva iz člena 39 podaljša za štiri leta, pod pogojem, da je vloga za spremembo predložena vsaj tri leta pred iztekom obdobja varstva iz točke (d) člena 39(1).
3. Obdobje varstva tehnične dokumentacije prvega dovoljenja za promet, določeno v členu 39 in podaljšano za dodatna obdobja varstva zaradi sprememb ali novih dovoljenj, ki pripadajo istemu dovoljenju za promet, ni daljše od 18 let.

**▼B**

4. Kadar predlagatelj za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini ali za spremembo pogojev dovoljenja za promet predloži vlogo v skladu z Uredbo (ES) št. 470/2009 za določitev mejne vrednosti ostankov skupaj s testi varnosti in ostankov ter predkliničnimi študijami in kliničnimi preskušnji med postopkom obravnavanja vloge, se drugi predlagatelji ne sklicujejo na rezultate teh testov, študij in preskušanj za obdobje petih let od izdaje dovoljenja za promet, za katerega so bili izvedeni. Prepoved glede uporabe teh rezultatov ne velja, če drugi predlagatelji pridobijo izjavo o dostopnosti podatkov v zvezi s temi testi, študijami in preskušnji.

5. Če sprememba pogojev dovoljenja za promet z zdravilom, ki je bilo izdano v skladu s členom 67, zajema tudi spremembo farmacevtske oblike, poti uporabe ali odmerjanja zdravila, za katero je po oceni Agencije ali pristojnih organov iz člena 66 dokazano:

- (a) zmanjšanje mikrobne odpornosti ali odpornosti proti antiparazitikom ali
- (b) izboljšanje razmerja med koristmi in tveganji pri zdravilu za uporabo v veterinarski medicini,

potem za rezultate zadevnih predkliničnih študij ali kliničnih preskušanj velja štiriletno obdobje varstva podatkov.

Prepoved glede uporabe teh rezultatov se ne uporablja, če drugi predlagatelji za te študije in preskušanja pridobijo izjavo o dostopnosti podatkov.

*Člen 41***Pravice v zvezi s patenti**

Za izvajanje potrebnih testov, študij in preskušanj z namenom predložitve vloge za pridobitev dovoljenja za promet v skladu s členom 18 se ne šteje, da so v nasprotju s pravicami v zvezi s patenti ali dodatnimi varstvenimi certifikati za zdravila za uporabo v veterinarski medicini in zdravila za uporabo v humani medicini.

*POGLAVJE III***POSTOPKI ZA DOVOLJENJA ZA PROMET**

## Oddelek 1

**Dovoljenja za promet, veljavna po vsej Uniji (v nadaljnjem besedilu: centralizirana dovoljenja za promet)***Člen 42***Področje uporabe postopka za pridobitev centraliziranega dovoljenja za promet**

1. Centralizirana dovoljenja za promet so veljavna v vsej Uniji.

**▼B**

2. Postopek za pridobitev centraliziranega dovoljenja za promet se uporablja za naslednja zdravila za uporabo v veterinarski medicini:
- (a) zdravila za uporabo v veterinarski medicini, razvita po enem od naslednjih biotehnoloških postopkov:
    - (i) tehnologija rekombinantne DNK;
    - (ii) kontrolirana ekspresija genov, ki kodirajo biološko aktivne proteine v prokariontih in evkariontih, vključno s transformiranimi celicami sesalcev;
    - (iii) metode hibridomov in monoklonskih protiteles;
  - (b) zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki so namenjena zlasti uporabi kot sredstva za povečanje proizvodnosti, da se spodbudi rast zdravljenih živali ali poveča donosnost zdravljenih živali;
  - (c) zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo učinkovino, ki na datum predložitve vloge nima dovoljenja kot zdravilo za uporabo v veterinarski medicini znotraj Unije;
  - (d) biološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo inženirsko obdelana alogenska tkiva ali celice ali so iz njih sestavljena;
  - (e) zdravila za uporabo v veterinarski medicini za nove terapije.
3. Točki (d) in (e) odstavka 2 se ne uporabljata za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki jih sestavljajo izključno krvne komponente.
4. Za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, razen tistih iz odstavka 2, se lahko izda centralizirano dovoljenje za promet, če zanje znotraj Unije ni bilo izdano nobeno drugo dovoljenje za promet.

*Člen 43***Vloga za centralizirano dovoljenje za promet**

1. Vloga za centralizirano dovoljenje za promet se predloži Agenciji. Vlogi se priloži pristojbina, ki se Agenciji plača za pregled vloge.
2. V vlogi za centralizirano dovoljenje za promet z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini je navedeno eno samo ime za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, ki se bo uporabljalo po vsej Uniji.

*Člen 44***Postopek za pridobitev centraliziranega dovoljenja za promet**

1. Agencija vlogo iz člena 43 oceni. Kot rezultat ocene Agencija pripravi mnenje, v katerem so navedene informacije iz člena 33.
2. Agencija mnenje iz odstavka 1 izda v 210 dneh od prejema veljavne vloge. Kadar je potrebno posebno strokovno znanje, se lahko rok izjemoma podaljša za največ 90 dni.

**▼B**

3. Ko je predložena vloga za pridobitev dovoljenja za promet z zdravili za uporabo v veterinarski medicini, ki so bistvenega pomena zlasti s stališča zdravja živali in terapevtskih inovacij, lahko predlagatelj zahteva pospešen postopek ocene. Zahteva se ustrezno utemelji. Če Agencija zahtevo sprejme, se rok 210 dni skrajša na 150 dni.

4. Agencija mnenje pošlje predlagatelju. Predlagatelj lahko Agenciji v 15 dneh od prejema mnenja pošlje pisno obvestilo, da želi ponoven pregled mnenja. V tem primeru se uporablja člen 45.

5. Kadar predlagatelj ne predloži pisnega obvestila v skladu z odstavkom 4, Agencija svoje mnenje brez nepotrebnega odlašanja pošlje Komisiji.

6. Komisija lahko od Agencije zahteva pojasnila v zvezi z vsebino mnenja, Agencija pa v tem primeru v 90 dneh zagotovi odgovor na to zahtevo.

7. Predlagatelj Agenciji v skladu s členom 7 priskrbi potrebne prevode povzetka glavnih značilnosti zdravila, navodil za uporabo in označevanja, in sicer v roku, ki ga določi Agencija, vendar najpozneje na datum, ko se v skladu z odstavkom 8 tega člena pristojnim organom posreduje osnutek sklepa.

8. Komisija v 15 dneh od prejema mnenja Agencije pripravi osnutek sklepa, ki se sprejme v zvezi z vlogo. Kadar osnutek sklepa določa izdajo dovoljenja za promet, ta vključuje tudi mnenje Agencije, pripravljeno v skladu z odstavkom 1. Kadar osnutek sklepa ni v skladu z mnenjem Agencije, Komisija priloži podrobno razlago razlogov za razlike. Komisija osnutek sklepa pošlje pristojnim organom držav članic in predlagatelju.

9. Komisija z izvedbenimi akti sprejme sklep o izdaji ali zavrnitvi centraliziranega dovoljenja za promet v skladu s tem oddelkom ter na podlagi mnenja Agencije. Ti izvedbeni akti se sprejmejo v skladu s postopkom pregleda iz člena 145(2).

10. Agencija svoje mnenje objavi, potem ko izbriše vse poslovno zaupne informacije.

*Člen 45***Ponoven pregled mnenja Agencije**

1. Kadar predlagatelj v skladu s členom 44(4) zahteva ponoven pregled mnenja Agencije, Agenciji v 60 dneh po prejemu mnenja pošlje podrobne razloge za tako zahtevo.

2. Agencija v 90 dneh po prejemu podrobnih razlogov za zahtevo ponovno pregleda svoje mnenje. Mnenju priloži sklepne ugotovitve in razloge zanje, oboje pa je sestavni del mnenja.

3. Agencija Komisiji in predlagatelju pošlje mnenje v 15 dneh po njegovem ponovnem pregledu.

**▼B**

4. Po izvedenem postopku iz odstavka 3 tega člena se uporablja člen 44(6) do (10).

## Oddelek 2

**Dovoljenja za promet, veljavna v eni sami državi članici (v nadaljnjem besedilu: nacionalna dovoljenja za promet)***Člen 46***Področje uporabe nacionalnega dovoljenja za promet**

1. Vloga za nacionalno dovoljenje za promet se predloži pristojnemu organu v državi članici, za katero se zahteva dovoljenje. Pristojni organ izda nacionalno dovoljenje za promet v skladu s tem oddelkom in veljavnimi nacionalnimi določbami. Nacionalno dovoljenje za promet velja samo v državi članici pristojnega organa, ki ga je izdal.

2. Nacionalna dovoljenja za promet se ne izdajo za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki spadajo v področje uporabe člena 42(2) ali za katera je bilo že izdano nacionalno dovoljenje ali za katera vloga za pridobitev nacionalnega dovoljenja za promet čaka na odobritev v drugi državi članici v času predložitve vloge.

*Člen 47***Postopek za nacionalno dovoljenje za promet**

1. Postopek za izdajo ali zavrnitev nacionalnega dovoljenja za promet z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini se zaključi v 210 dneh od predložitve veljavne vloge.

2. Pristojni organ pripravi poročilo o oceni, v katerem so navedene informacije iz člena 33.

3. Pristojni organ poročilo o oceni po izbrisu vseh poslovno zaupnih informacij objavi.

## Oddelek 3

**Dovoljenja za promet, veljavna v več državah članicah (v nadaljnjem besedilu: decentralizirana dovoljenja za promet)***Člen 48***Področje uporabe decentraliziranega dovoljenja za promet**

1. Decentralizirana dovoljenja za promet v skladu s tem oddelkom izdajo pristojni organi v državah članicah, v katerih jih želijo predlagatelji pridobiti (v nadaljnjem besedilu: zadevne države članice). Taka decentralizirana dovoljenja za promet so veljavna v teh državah članicah.



**▼B**

2. Decentralizirana dovoljenja za promet se ne odobrijo za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, za katera je bilo v času predložitve vloge za decentralizirano dovoljenje za promet že izdano nacionalno dovoljenje za promet ali se vloga za dovoljenje za promet še obravnava ali ki spadajo v področje uporabe člena 42(2).

*Člen 49***Postopek za pridobitev decentraliziranega dovoljenja za promet**

1. Vloga za decentralizirano dovoljenje za promet se predloži pristojnemu organu v državi članici, ki ga predlagatelj izbere za pripravo poročila o oceni in ki ravna v skladu s tem oddelkom (v nadaljnjem besedilu: referenčna država članica), in pristojnim organom v drugih zadevnih državah članicah.

2. Zadevne države članice se navedejo v vlogi.

3. Če predlagatelj navede, da ena ali več zadevnih držav članic ne šteje več za zadevno, pristojni organi v teh državah članicah zagotovijo pristojnim organom v referenčni državi članici in drugih zadevnih državah članicah vse informacije, za katere presodijo, da so pomembne za umik vloge.

4. Pristojni organ v referenčni državi članici v 120 dneh od prejema veljavne vloge pripravi poročilo o oceni, ki vsebuje informacije iz člena 33, in ga pošlje pristojnim organom v drugih zadevnih državah članicah in predlagatelju.

5. Pristojni organi v zadevnih državah članicah poročilo o oceni iz odstavka 4 pregledajo v 90 dneh po prejemu ter obvestijo pristojni organ v referenčni državi članici, ali imajo k poročilu pripombe, ker bi zdravilo za uporabo v veterinarski medicini utegnilo povzročiti potencialno resno tveganje za zdravje ljudi ali živali ali za okolje. Pristojni organ v referenčni državi članici poročilo o oceni, ki nastane pri tem pregledu, pošlje pristojnim organom v zadevnih državah članicah in predlagatelju.

6. Na zahtevo pristojnega organa v referenčni državi članici ali v pristojnega organa v kateri od zadevnih držav članic se skliče usklajevalna skupina, ki v roku iz odstavka 5 pregleda poročilo o oceni.

7. Kadar je poročilo o oceni ugodno in kadar noben pristojni organ ne obvesti pristojnega organa v referenčni državi članici o pripombah, kakor je določeno v odstavku 5, pristojni organ v referenčni državi članici zabeleži, da je dosežen dogovor, zaključi postopek in o tem brez nepotrebnega odlašanja obvesti predlagatelja in pristojne organe v vseh državah članicah. Pristojni organi v zadevnih državah članicah izdajo dovoljenje za promet z zdravilom v skladu s poročilom o oceni v roku 30 dni po tem, ko od pristojnega organa v referenčni državi članici prejmejo informacijo o doseženem dogovoru ter od predlagatelja popolne prevode povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodil za uporabo.

**▼B**

8. Kadar poročilo o oceni ni ugodno in noben pristojni organ v zadevni državi članici ne obvesti pristojnega organa v referenčni državi članici o pripombah, kakor je določeno v odstavku 5, pristojni organ v referenčni državi članici zabeleži, da se dovoljenje za promet z zdravilom zavrne, zaključi postopek in o tem brez nepotrebne odlašanja obvesti predlagatelja in pristojne organe v vseh državah članicah.

9. Kadar pristojni organ v zadevni državi članici v skladu z odstavkom 5 tega člena obvesti pristojni organ v referenčni državi članici o pripombi k poročilu o oceni, se uporabi postopek iz člena 54.

10. Če se pristojni organ v zadevni državi članici v kateri koli fazi postopka za pridobitev decentraliziranega dovoljenja za promet sklicuje na razloge iz člena 110(1) za prepoved zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ta država članica ne šteje več za zadevno državo članico.

11. Pristojni organ v referenčni državi članici poročilo o oceni po izbrisu vseh poslovno zaupnih informacij objavi.

*Člen 50***Zahteva predlagatelja za ponovni pregled poročila o oceni**

1. Predlagatelj lahko v 15 dneh po prejemu poročila o oceni iz člena 49(5) pristojnemu organu v referenčni državi članici predloži pisno obvestilo z zahtevo po ponovnem pregledu poročila o oceni. V tem primeru predlagatelj v 60 dneh po prejemu poročila o oceni pošlje pristojnemu organu v referenčni državi članici podrobne razloge za to zahtevo. Pristojni organ v referenčni državi članici zahtevo in podrobne razloge zanjo brez odlašanja pošlje usklajevalni skupini.

2. Usklajevalna skupina ponovno pregleda poročilo o oceni v 60 dneh od prejema podrobnih razlogov za to zahtevo. Poročilu o oceni se priložijo sklepne ugotovitve usklajevalne skupine in razlogi zanje, oboje pa je sestavni del poročila.

3. Pristojni organ v referenčni državi članici v 15 dneh od ponovnega pregleda pošlje poročilo o oceni predlagatelju.

4. Po izvedenem postopku iz odstavka 3 tega člena se uporablja člen 49(7), (8), (10) in (11).

## Oddelek 4

**Vzajemno priznavanje nacionalnih dovoljenj za promet***Člen 51***Področje uporabe vzajemno priznanih nacionalnih dovoljenj za promet**

Nacionalna dovoljenja za promet z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, izdana v skladu s členom 47, se v drugih državah članicah priznajo v skladu s postopkom iz člena 52.



## Člen 52

### Postopek za vzajemno priznanje nacionalnih dovoljenj za promet

1. Vloga za vzajemno priznanje nacionalnega dovoljenja za promet se predloži pristojnemu organu v državi članici, ki je v skladu s členom 47 izdal prvo nacionalno dovoljenje za promet (v nadaljnjem besedilu: referenčna država članica), in pristojnim organom v državah članicah, v katerih želi predlagatelj pridobiti dovoljenje za promet (v nadaljnjem besedilu: zadevne države članice).
2. Zadevne države članice se navedejo v vlogi za vzajemno priznanje.
3. Med sklepom o izdaji nacionalnega dovoljenja za promet in predložitvijo vloge za njegovo vzajemno priznanje preteče najmanj šest mesecev.
4. Če predlagatelj navede, da ena ali več zadevnih držav članic ne šteje več za zadevno, pristojni organi v teh državah članicah zagotovijo pristojnim organom v referenčni državi članici in drugih zadevnih državah članicah vse informacije, za katere presodijo, da so pomembne za umik vloge.
5. Pristojni organ v referenčni državi članici v 90 dneh od prejema veljavne vloge za vzajemno priznanje za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini pripravi posodobljeno poročilo o oceni, ki vsebuje informacije iz člena 33, ter ga pošlje pristojnim organom v zadevnih državah članicah in predlagatelju.
6. Pristojni organi v zadevnih državah članicah posodobljeno poročilo o oceni iz odstavka 5 v 90 dneh po prejemu pregledajo ter obvestijo pristojni organ v referenčni državi članici, ali imajo k poročilu pripombe, ker bi zdravilo za uporabo v veterinarski medicini utegnilo povzročiti potencialno resno tveganja za zdravje ljudi ali živali ali za okolje. Pristojni organ v referenčni državi članici poročilo o oceni, ki nastane pri tem pregledu, pošlje pristojnim organom v zadevnih državah in predlagatelju.
7. Na zahtevo pristojnega organa v referenčni državi članici ali pristojnega organa v kateri koli zadevni državi članici se skliče usklajevalna skupina, ki v roku iz odstavka 6 pregleda posodobljeno poročilo o oceni.
8. Kadar noben pristojni organ v zadevni državi članici ne obvesti pristojnega organa v referenčni državi članici o pripombah k posodobljenemu poročilu o oceni, kakor je določeno v odstavku 6, pristojni organ v referenčni državi članici zabeleži, da je dosežen dogovor, in postopek zaključi ter o tem brez nepotrebnega odlašanja obvesti predlagatelja in pristojne organe v vseh državah članicah. Pristojni organi v zadevnih državah članicah izdajo dovoljenje za promet z zdravilom v skladu s posodobljenim poročilom o oceni v 30 dneh po tem, ko od pristojnega organa v referenčni državi članici prejmejo informacijo o doseženem dogovoru, od predlagatelja pa popolne prevode povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodil za uporabo.

**▼B**

9. Kadar pristojni organ v zadevni državi članici v skladu z odstavkom 6 tega člena obvesti pristojni organ v referenčni državi članici o pripombi k posodobljenemu poročilu o oceni, se uporabi postopek iz člena 54.

10. Če se pristojni organ v zadevni državi članici v kateri koli fazi postopka za vzajemno priznanje sklicuje na razloge iz člena 110(1) za prepoved zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ta država članica ne šteje več za zadevno državo članico.

11. Pristojni organ v referenčni državi članici poročilo o oceni po izbrisu vseh poslovno zaupnih informacij objavi.

#### Oddelek 5

### **Naknadno priznanje pri postopku vzajemnega priznavanja in postopku za pridobitev centraliziranega dovoljenja za promet**

#### *Člen 53*

#### **Naknadno priznanje dovoljenj za promet v dodatnih zadevnih državah članicah**

1. Ko se opravi decentralizirani postopek iz člena 49 ali postopek vzajemnega priznavanja iz člena 52 in se izda dovoljenje za promet z zdravilom, lahko imetnik dovoljenja v skladu s postopkom iz tega člena predloži vlogo za dovoljenje za promet pri pristojnih organih v dodatnih zadevnih državah članicah in pri pristojnem organu v referenčni državi članici iz člena 49 ali 52, kakor je ustrezno. Poleg podatkov iz člena 8 vloga vsebuje tudi:

- (a) seznam vseh sklepov o izdaji, začasnem odvzemu ali odvzemu dovoljenj za promet, ki zadevajo zdravilo za uporabo v veterinarski medicini;
- (b) informacije o spremembah, ki so bile uvedene od izdaje dovoljenja za promet po decentraliziranem postopku iz člena 49(7) ali po postopku medsebojnega priznavanja iz člena 52(8);
- (c) zbirno poročilo o podatkih o farmakovigilanci.

2. Pristojni organ v referenčni državi članici iz člena 49 ali 52, kakor je ustrezno, v 60 dneh pošlje pristojnim organom v dodatnih zadevnih državah članicah sklep o izdaji dovoljenja za promet z zdravilom in vse njegove spremembe ter v tem času pripravi in posreduje posodobljeno poročilo o oceni tega dovoljenja za promet in njegovih sprememb, kakor je ustrezno, ter o tem obvesti predlagatelja.

3. Pristojni organ v vsaki dodatni zadevni državi članici izda dovoljenje za promet z zdravilom v skladu s posodobljenim poročilom o oceni iz odstavka 2 v 60 dneh po tem, ko prejme tako podatke kot informacije iz odstavka 1 ter popolne prevode povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodil za uporabo.

**▼B**

4. Z odstopanjem od odstavka 3 tega člena, če pristojni organ v dodatni zadevni državi članici meni, da obstajajo razlogi za zavrnitev dovoljenja za promet, ker bi zdravilo za uporabo v veterinarski medicini utegnilo povzročiti potencialno resno tveganje za zdravje ljudi ali živali ali za okolje, te svoje pripombe sporoči najpozneje v 60 dneh od prejetja tako podatkov kot informacij iz odstavka 1 in posodobljenega poročila o oceni iz odstavka 2 tega člena ter navede razloge za to v podrobni izjavi, ki jo pošlje pristojnemu organu v referenčni državi članici iz člena 49 ali 52, kakor je ustrezno, in pristojnim organom v zadevnih državah članicah iz navedenih členov ter predlagatelju.

5. Če pristojni organ v dodatni zadevni državi članici v skladu z odstavkom 4 sporoči svoje pripombe, pristojni organ v referenčni državi članici sprejme ustrezne korake za doseg dogovora glede sporočenih pripomb. Pristojni organi v referenčni državi članici in v dodatni zadevni državi članici si po najboljših močeh prizadevajo doseči dogovor o potrebnih ukrepih.

6. Pristojni organ v referenčni državi članici da predlagatelju možnost, da ustno ali pisno predstavi stališče predlagatelja kar zadeva sporočene pripombe s strani pristojnega organa v dodatni zadevni državi članici.

7. Kadar je po sprejetih korakih pristojnega organa v referenčni državi članici dosežen dogovor med pristojnimi organi v referenčni državi članici in v državah članicah, kjer je že izdano dovoljenje za promet, ter pristojnimi organi v dodatnih zadevnih državah članicah, pristojni organi v dodatnih zadevnih državah članicah izdajo dovoljenje za promet z zdravilom v skladu z odstavkom 3.

8. Če pristojni organ v referenčni državi članici najpozneje v 60 dneh od sporočenih pripomb iz odstavka 4 tega člena ne more doseči dogovora s pristojnimi organi v zadevnih državah članicah in dodatnih zadevnih državah članicah, vlogo skupaj s posodobljenim poročilom o oceni iz odstavka 2 tega člena in pripombami pristojnih organov v dodatnih zadevnih državah članicah v skladu s postopkom preučitve iz člena 54 pošlje usklajevalni skupini.

**Oddelek 6****Postopek preučitve***Člen 54***Postopek preučitve**

1. Če pristojni organ v zadevni državi članici v skladu s členom 49(5), 52(6), 53(8) ali 66(8) izrazi pripombe k poročilu o oceni ali k posodobljenemu poročilu o oceni, potem pristojnemu organu v referenčni državi članici, pristojnim organom v zadevnih državah članicah

**▼B**

in predlagatelju ali imetniku dovoljenja za promet z zdravilom brez odlašanja predloži podrobno izjavo o razlogih za vsako pripombo. Pristojni organ v referenčni državi članici sporne točke nemudoma pošlje usklajevalni skupini.

2. Pristojni organ v referenčni državi članici v 90 dneh od prejetja pripomb sprejme vse ustrezne korake za doseg dogovora glede sporocenovih pripomb.

3. Pristojni organ v referenčni državi članici da predlagatelju ali imetniku dovoljenja za promet možnost, da ustno ali pisno predstavi svoje stališče kar zadeva sporočene pripombe.

4. Kadar je dosežen dogovor med pristojni organi iz členov 49(1), 52(1), 53(1) in 66(1), pristojni organ v referenčni državi članici zaključi postopek in o tem obvesti predlagatelja ali imetnika dovoljenja za promet. Pristojni organi v zadevni državi članici izdajo ali spremenijo dovoljenje za promet.

5. Kadar pristojni organi iz členov 49(1), 52(1), 53(1) in 66(1) dosežejo soglasni dogovor, da se dovoljenje za promet ali sprememba zavrne, pristojni organ v referenčni državi članici zaključi postopek in o tem obvesti predlagatelja ali imetnika dovoljenja za promet ter ustrezno utemelji zavrnitev. Pristojni organi v zadevnih državah članicah nato zavrnejo izdajo dovoljenja ali spremembo.

6. Če ni mogoče doseči soglasnega dogovora med pristojnimi organi iz členov 49(1), 52(1), 53(1) in 66(1), usklajevalna skupina najpozneje v 90 dneh od datuma, ko so bile sporočene pripombe iz odstavka 1 tega člena, pošlje Komisiji poročilo o oceni iz člena 49(5), 52(6), 53(4) oziroma 66(3) skupaj z informacijami o spornih točkah.

7. Komisija v 30 dneh po prejemu poročila in informacij iz člena 6 pripravi osnutek sklepa, ki se sprejme v zvezi z vlogo. Komisija osnutek sklepa pošlje pristojnim organom in predlagatelju ali imetniku dovoljenja za promet.

8. Komisija lahko pristojne organe ali Agencijo zaprosi za pojasnila. Rok iz odstavka 7 se odloži, dokler se ta pojasnila ne pridobijo.

**▼B**

9. Za namene postopka delitve dela pri spremembah, za katere je v skladu s členom 66 potrebna ocena, se sklici v tem členu na pristojni organ v referenčni državi članici štejejo kot sklici na pristojni organ, določen v skladu s členom 65(3), sklici na zadevne države članice pa kot sklici na relevantne države članice.

10. Komisija z izvedbenimi akti sprejme sklep o izdaji, spremembi, zavrnitvi ali preklicu dovoljenja za promet ali o zavrnitvi spremembe. Ti izvedbeni akti se sprejmejo v skladu s postopkom pregleda iz člena 145(2).

*POGLAVJE IV***UKREPI PO IZDAJI DOVOLJENJA ZA PROMET**

## O d d e l e k 1

**Zbirka podatkov Unije o zdravilih***Člen 55***Zbirka podatkov Unije o zdravilih za uporabo v veterinarski medicini**

1. Agencija vzpostavi in v sodelovanju z državami članicami vzdržuje zbirko podatkov Unije o zdravilih za uporabo v veterinarski medicini (v nadaljnjem besedilu: zbirka podatkov o zdravilih).

2. Zbirka podatkov o zdravilih vsebuje vsaj naslednje informacije:

(a) za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki jih Komisija in pristojni organiodobrijo znotraj Unije:

- (i) ime zdravila za uporabo v veterinarski medicini;
- (ii) učinkovino ali učinkovine in jakost zdravila za uporabo v veterinarski medicini;
- (iii) povzetek glavnih značilnosti zdravila;
- (iv) navodila za uporabo;
- (v) poročilo o oceni;
- (vi) seznam obratov, kjer se zdravilo za uporabo v veterinarski medicini proizvaja in
- (vii) datume, ko je zdravilo za uporabo v veterinarski medicini dano v promet v državi članici;

(b) za homeopatska zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki jih pristojni organi v skladu s poglavjem V registrirajo v Uniji:

- (i) ime registriranega homeopatskega zdravila za uporabo v veterinarski medicini;
- (ii) navodila za uporabo in
- (iii) sezname obratov, kjer se registrirano homeopatsko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini proizvaja;

(c) zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki se v skladu s členom 5(6) lahko uporabljajo v posamezni državi članici;

**▼B**

(d) letni obseg prodaje in informacije o razpoložljivosti vsakega zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

3. Komisija z izvedbenimi akti sprejme potrebne ukrepe in praktično ureditev, s katerimi določi:

(a) tehnične specifikacije zbirke podatkov o zdravilih, vključno z mehanizmom za elektronsko izmenjavo podatkov z že obstoječimi nacionalnimi sistemi in formatom za elektronsko pošiljanje;

(b) praktično ureditev za delovanje zbirke podatkov o zdravilih, predvsem zato, da se zagotovi varstvo poslovno zaupnih informacij in varna izmenjava informacij;

(c) natančne specifikacije, katere informacije je treba vključiti, posodabljeni in si izmenjavati v zbirki podatkov o zdravilih in kdo ima lahko dostop do njih;

(d) izredne ukrepe, ki se uporabijo, kadar katera od funkcij zbirke podatkov o zdravilih ni na voljo;

(e) po potrebi, katere podatke je treba dodati v zbirko podatkov o zdravilih poleg informacij iz odstavka 2 tega člena.

Ti izvedbeni akti se sprejmejo v skladu s postopkom pregleda iz člena 145(2).

*Člen 56***Dostop do zbirke podatkov o zdravilih**

1. Pristojni organi, Agencija in Komisija imajo neomejen dostop do informacij v zbirki podatkov o zdravilih.

2. Imetniki dovoljenj za promet imajo v zbirki podatkov o zdravilih neomejen dostop do informacij, ki zadevajo njihova dovoljenja za promet.

3. Splošna javnost ima dostop do informacij v zbirki podatkov o zdravilih, ne more pa spreminjati informacij iz zbirke podatkov o zdravilih, in sicer ima dostop do seznama zdravil za uporabo v veterinarski medicini, njihovih povzetkov glavnih značilnosti, navodil za uporabo in, potem ko pristojni organ zbrše vse poslovno zaupne informacije, poročil o oceni.

## Oddelek 2

**Zbiranje podatkov v državah članicah in odgovornosti imetnikov dovoljenj za promet***Člen 57***Zbiranje podatkov o protimikrobnih zdravilih, ki se uporabljajo pri živalih****▼C1**

1. Države članice v skladu s tem členom in v rokih iz odstavka 5 zbirajo ustrezne in primerljive podatke o obsegu prodaje in uporabi



**▼ C1**

protimikrobnih zdravil, ki se uporabljajo pri živalih, da omogočijo neposredno ali posredno vrednotenje uporabe takih zdravil pri živalih za proizvodnjo živil na ravni kmetijskih gospodarstev.

**▼ B**

2. Države članice v skladu z odstavkom 5 in v rokih, ki so v njem določeni, pošljejo Agenciji zbrane podatke o obsegu prodaje in uporabi po živalskih vrstah in po vrstah protimikrobnih zdravil, ki se pri njih uporabljajo. Agencija sodeluje z državami članicami in drugimi agencijami Unije ter te podatke analizira in objavi letno poročilo. Agencija upošteva te podatke pri sprejemanju ustreznih smernic in priporočil.

3. Komisija sprejme delegirane akte v skladu s členom 147, da dopolni ta člen z določitvijo zahtev glede naslednjega:

- (a) za katere vrste protimikrobnih zdravil, ki se uporabljajo pri živalih, se zbirajo podatki;
- (b) kako bodo države članice in Agencija zagotavljale kakovost in primerljivost podatkov ter
- (c) pravil o metodah zbiranja podatkov o uporabi protimikrobnih zdravil, ki se uporabljajo pri živalih, in o načinu posredovanja teh podatkov Agenciji.

4. Komisija z izvedbenimi akti določi obliko podatkov, ki jih je treba zbrati v skladu s tem členom. Ti izvedbeni akti se sprejmejo v skladu s postopkom pregleda iz člena 145(2).

5. Države članice smejo v zvezi z obveznostmi tega člena uporabiti postopen pristop, tako da:

- (a) se v dveh letih od 28. januarja 2022 zbirajo podatki vsaj za živalske vrste in kategorije živil iz Izvedbenega sklepa Komisije 2013/652/EU <sup>(6)</sup>, različica z dne 11. decembra 2018;
- (b) se v petih letih od 28. januarja 2022 zberejo podatki za vse živalske vrste, ki uporabljajo za proizvodnjo živil;
- (c) se v osmih letih od 28. januarja 2022 zberejo podatki za druge živali, ki se vzrejajo ali gojijo.

6. Točka (c) odstavka 5 ne nalaga obveznosti zbiranja podatkov o fizičnih osebah, ki imajo hišne živali.

*Člen 58***Odgovornosti imetnikov dovoljenj za promet**

1. Za trženje zdravila za uporabo v veterinarski medicini je odgovoren imetnik dovoljenja za promet s tem zdravilom. Tudi če imetnik dovoljenja imenuje zastopnika, ga to ne razbremeni pravne odgovornosti.

<sup>(6)</sup> Izvedbeni sklep Komisije 2013/652/EU z dne 12. novembra 2013 o spremljanju in poročanju odpornosti zoonotskih in komezozoonotskih bakterij proti protimikrobnim snovem (UL L 303, 14.11.2013, str. 26).

**▼B**

2. Imetnik dovoljenja v okviru svojih odgovornosti zagotovi ustrezno in neprekinjeno dobavo svojega zdravila za uporabo v veterinarski medicini.
3. Po izdaji dovoljenja za promet imetnik dovoljenja v zvezi z metodami v proizvodnem postopku in metodami nadzora, navedenimi v vlogi za pridobitev tega dovoljenja za promet, upošteva znanstveni in tehnični napredek in uvede vse spremembe, ki so potrebne, da se zdravilo za uporabo v veterinarski medicini proizvaja in nadzoruje s splošno sprejetimi znanstvenimi metodami. Za uvedbo teh sprememb veljajo postopki iz oddelka 3 tega poglavja.
4. Imetnik dovoljenja za promet zagotovi, da so povzetek glavnih značilnosti zdravila, navodila za uporabo in označevanje posodobljeni v skladu z aktualnimi znanstvenimi dognanji.
5. Imetnik dovoljenja za promet ne da v promet generičnih in hibridnih zdravil za uporabo v veterinarski medicini, dokler se ne izteče obdobje varstva tehnične dokumentacije za referenčno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, kakor je določeno v členih 39 in 40.
6. Imetnik dovoljenja za promet v zbirki podatkov o zdravilih evidentira datume, ko se zdravila za uporabo v veterinarski medicini dajo v promet, informacije o razpoložljivosti vsakega zdravila v vseh relevantnih državah članicah, po potrebi pa tudi datume o začasni odvzemih ali odvzemih zadevnih dovoljenj za promet.
7. Imetnik dovoljenja za promet pristojnim organom na njihovo zahtevo zagotovi zadostne količine vzorcev za izvajanje nadzora v zvezi z zdravili za uporabo v veterinarski medicini, ki jih je dal v promet na trgu Unije.
8. Na zahtevo pristojnega organa imetnik dovoljenja za promet zagotovi tehnično strokovno znanje za lažje izvajanje analizne metode za detekcijo ostankov zdravil za uporabo v veterinarski medicini v referenčnem laboratoriju Evropske unije, določenem v skladu z Uredbo (EU) 2017/625.
9. Imetnik dovoljenja za promet na zahtevo pristojnega organa ali Agencije v roku, določenem v tej zahtevi, predloži podatke, ki dokazujejo, da razmerje med tveganjem in koristmi ostaja pozitivno.
10. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom pristojni organ, ki je izdal dovoljenje za promet, ali Komisijo, kakor je ustrezno, brez odlašanja obvesti o vsaki prepovedi ali omejitvi, ki jo naloži pristojni organ ali organ tretje države, in o vseh drugih novih informacijah, ki bi utegnile vplivati na oceno tveganj in koristi posameznega zdravila za uporabo v veterinarski medicini, vključno z izidom postopka obravnave signala, ki se izvede v skladu s členom 81.
11. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v zahtevanem roku predloži pristojnemu organu, Komisiji ali Agenciji, kakor je ustrezno, vse podatke v zvezi z obsegom prodaje zadevnega zdravila za uporabo v veterinarski medicini.
12. Imetnik dovoljenja za promet v zbirki podatkov o zdravilih vpiše letni obseg prodaje za vsa zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

**▼B**

13. Imetnik dovoljenja za promet brez odlašanja obvesti pristojni organ, ki je izdal dovoljenje za promet, ali Komisijo, kakor je ustrezno, o vseh svojih ukrepih za ustavitev prometa z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, skupaj z razlogi za te ukrepe, in to še pred izvedbo teh ukrepov.

*Člen 59***Mala in srednja podjetja**

Države članice v skladu s svojim nacionalnim pravom sprejmejo ustrezne ukrepe za svetovanje malim in srednjim podjetjem o izpolnjevanju zahtev te uredbe.

## Oddelek 3

**Spremembe pogojev dovoljenja za promet***Člen 60***Spremembe**

1. Komisija z izvedbenimi akti določi seznam sprememb, za katere ni potrebna ocena. Ti izvedbeni akti se sprejmejo v skladu s postopkom pregleda iz člena 145(2).
2. Komisija pri sprejemanju izvedbenih aktov iz odstavka 1 upošteva naslednja merila:
  - (a) potrebo po znanstveni oceni sprememb za opredelitev tveganja za javno zdravje ali zdravje živali ali za okolje;
  - (b) ali spremembe vplivajo na kakovost, varnost ali učinkovitost zdravila za uporabo v veterinarski medicini;
  - (c) ali spremembe pomenijo le manjšo spremembo povzetka glavnih značilnosti zdravila;
  - (d) ali so spremembe administrativne narave.

*Člen 61***Spremembe, za katere ni potrebna ocena**

1. Kadar je sprememba vključena na seznam v skladu s členom 60(1), jo imetnik dovoljenja za promet evidentira v zbirki podatkov o zdravilih v 30 dneh po začetku izvajanja spremembe ter pri tem navede, kakor je ustrezno, povzetek glavnih značilnosti zdravila in označevanja ali navodila za uporabo v skladu z jeziki iz člena 7.
2. Če je treba, pristojni organi ali, kadar se zdravilo za uporabo v veterinarski medicini odobri s postopkom za pridobitev centralizirane-gadovoljenja za promet, Komisija z izvedbenimi akti spremeni sklep o izdaji dovoljenja za promet v skladu z evidentirano spremembo iz odstavka 1 tega člena. Ti izvedbeni akti se sprejmejo v skladu s postopkom pregleda iz člena 145(2).

**▼B**

3. Pristojni organ referenčne države članice ali, v primeru spremembe pogojev nacionalnega dovoljenja za promet, pristojni organ relevantne države članice ali, kakor je ustrezno, Komisija imetnika dovoljenja za promet in pristojne organe v relevantnih državah članicah obvesti, ali je sprememba odobrena ali zavrnjena, tako da navedene informacije vnese v zbirko podatkov o zdravilih.

*Člen 62***Vloga za spremembe, za katere je potrebna ocena**

1. Kadar sprememba ni vključena na seznam, vzpostavljen v skladu s členom 60(1), imetnik dovoljenja za promet predloži vlogo za spremembo, za katero je potrebna ocena, pristojnemu organu, ki je izdal dovoljenje za promet, ali Agenciji, kakor je ustrezno. Vloge se predložijo v elektronski obliki.

2. Vloga iz odstavka 1 zajema:

- (a) opis spremembe;
- (b) podatke iz člena 8, pomembne za spremembo;
- (c) podatke o dovoljenju za promet, ki jih zadeva vloga;
- (d) kadar sprememba povzroči posledične spremembe pogojev istega dovoljenja za promet, opis teh posledičnih sprememb;
- (e) kadar se sprememba nanaša na dovoljenja za promet, izdana s postopkom vzajemnega priznavanja ali decentraliziranim postopkom, seznam držav članic, ki so izdale ta dovoljenja za promet.

*Člen 63***Posledične spremembe informacij o zdravilu**

Kadar sprememba vključuje posledične spremembe povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja ali navodil za uporabo, se te spremembe za namene pregleda vloge za spremembo štejejo za sestavni del te spremembe.

*Člen 64***Skupine sprememb**

Kadar imetnik dovoljenja za promet zaprosi za več sprememb, ki jih ni na seznamu, vzpostavljenem v skladu s členom 60(1), v zvezi z istim dovoljenjem za promet, ali za eno spremembo, ki je ni na omenjenem seznamu, v zvezi z več različnimi dovoljenji za promet, lahko ta imetnik dovoljenja za promet predloži eno vlogo za vse spremembe.

*Člen 65***Postopek delitve dela**

1. Kadar imetnik dovoljenja za promet zaprosi za eno ali več sprememb, ki so identične v vseh relevantnih državah članicah in ki jih ni na seznamu, vzpostavljenem v skladu s členom 60(1), v zvezi z več dovoljenji za promet, ki so v njegovi lasti, izdali pa so jih različni pristojni organi ali Komisija, ta imetnik dovoljenja za promet predloži identično vlogo pristojnim organom v vseh relevantnih državah članicah, če pa vloga vsebuje spremembo zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki je odobreno s centralnim postopkom, tudi Agenciji.
2. Kadar je katero od dovoljenj za promet iz odstavka 1 tega člena centralizirano dovoljenje za promet, Agencija oceni vlogo v skladu s postopkom iz člena 66.
3. Kadar nobeno od dovoljenj za promet z zdravilom iz odstavka 1 tega člena ni centralizirano dovoljenje za promet, usklajevalna skupina na podlagi dogovora določi enega od pristojnih organov, ki so izdali dovoljenja za promet, da oceni vlogo v skladu s postopkom iz člena 66.
4. Komisija lahko z izvedbenimi akti sprejme potrebne ukrepe, povezane s postopkom delitve dela. Ti izvedbeni akti se sprejmejo v skladu s postopkom pregleda iz člena 145(2).

*Člen 66***Postopek za spremembe, za katere je potrebna ocena**

1. Če vloga za spremembo izpolnjuje zahteve iz člena 62, pristojni organ ali Agencija oz. pristojni organ, dogovorjen v skladu s členom 65(3), ali pristojni organ v referenčni državi članici, kakor je ustrezno, v 15 dneh potrdi prejem veljavne vloge.
2. Če vloga ni popolna, pristojni organ, Agencija, pristojni organ, dogovorjen v skladu s členom 65(3), ali pristojni organ v referenčni državi članici, kakor je ustrezno, od imetnika dovoljenja za promet zahteva, da jo v razumnem roku dopolni z manjkajočimi informacijami in dokumentacijo.
3. Pristojni organ, Agencija, pristojni organ, dogovorjen v skladu s členom 65(3), ali pristojni organ v referenčni državi članici, kakor je ustrezno, oceni vlogo in v skladu s členom 33 pripravi poročilo o oceni ali mnenje o spremembi. Poročilo o oceni ali mnenje se pripravi v 60 dneh od prejema veljavne vloge. Če je zaradi kompleksnosti vloge potrebnega več časa za njeno oceno, lahko ustrezni pristojni organ ali Agencija, kakor je ustrezno, ta rok podaljša na 90 dni. V tem primeru ustrezni pristojni organ ali Agencija, kakor je ustrezno, o tem obvesti imetnika dovoljenja za promet.

**▼B**

4. V obdobju iz odstavka 3 ustrejni pristojni organ ali Agencija, kakor je ustrezno, lahko od imetnika dovoljenja za promet zahteva, da v določenem roku predloži dodatne informacije. Postopek se do zagotovitve dodatnih informacij začasno ustavi.

5. Kadar mnenje iz odstavka 3 pripravi Agencija, ga ta posreduje Komisiji in imetniku dovoljenja za promet.

6. Kadar Agencija pripravi mnenje iz odstavka 3 tega člena v skladu s členom 65(2), ga posreduje vsem pristojnim organom v relevantnih državah članicah, Komisiji in imetniku dovoljenja za promet.

7. Kadar poročilo o oceni iz odstavka 3 tega člena pripravi pristojni organ, dogovorjen v skladu s členom 65(3), ali pristojni organ v referenčni državi članici, se posreduje pristojnim organom v vseh relevantnih državah članicah in imetniku dovoljenja za promet.

8. Kadar se pristojni organ s prejetim poročilom o oceni iz odstavka 7 tega člena ne strinja, se uporabi postopek preučitve iz člena 54.

9. Glede na rezultat postopka iz odstavka 8, če je to ustrezno, se mnenje ali poročilo o oceni iz odstavka 3 brez odlašanja pošlje imetniku dovoljenja za promet.

10. Imetnik dovoljenja za promet lahko pristojnemu organu, Agenciji, pristojnemu organu, dogovorjenemu v skladu s členom 65(3), ali pristojnemu organu v referenčni državi članici, kakor je ustrezno, v 15 dneh od prejema mnenja ali poročila o oceni pošlje pisno obvestilo, da želi ponoven pregled mnenja ali poročila o oceni. Podrobni razlogi zahteve za ponoven pregled se predložijo pristojnemu organu, Agenciji, pristojnemu organu, dogovorjenemu v skladu s členom 65(3), ali pristojnemu organu v referenčni državi članici, kakor je ustrezno, v 60 dneh od prejema mnenja ali poročila o oceni.

11. V 60 dneh od prejema razlogov za zahtevo za ponoven pregled pristojni organ, Agencija, pristojni organ, dogovorjen v skladu s členom 65(3), ali pristojni organ v referenčni državi članici, kakor je ustrezno, ponovno oceni točke mnenja ali poročila o oceni, navedene v zahtevi za ponoven pregled imetnika dovoljenja za promet, in sprejme ponovno pregledano mnenje ali poročilo o oceni. Ponovno pregledanemu mnenju ali poročilu o oceni se priložijo razlogi za ugotovitve.

*Člen 67***Ukrepi za zaključek postopkov za spremembe, za katere je potrebna ocena**

1. V 30 dneh po zaključku postopka iz člena 66 in prejemu popolnih prevodov povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodil za uporabo, ki jih predloži imetnik dovoljenja za promet, pristojni organ, Komisija ali pristojni organi v državah članicah, navedenih v

**▼B**

skladu s točko (e) člena 62(2), kakor je ustrezno, v skladu z mnenjem ali poročilom o oceni iz člena 66 spremeni dovoljenje za promet ali zavrne spremembe ter imetnika dovoljenja za promet obvesti o razlogih za zavrnitev.

2. V primeru centraliziranega dovoljenja za promet Komisija pripravi osnutek sklepa, ki se sprejme v zvezi s spremembo. Kadar osnutek sklepa ni v skladu z mnenjem Agencije, Komisija predloži podrobno obrazložitev, zakaj ni sledila mnenju Agencije. Komisija z izvedbenimi akti sprejme sklep o spremembi dovoljenja za promet ali o zavrnitvi spremembe. Ti izvedbeni akti se sprejmejo v skladu s postopkom pregleda iz člena 145(2).

3. Pristojni organ ali Komisija, kakor je ustrezno, imetnika dovoljenja za promet brez odlašanja obvesti o spremenjenem dovoljenju za promet.

4. Pristojni organ, Komisija, Agencija ali pristojni organi v državah članicah, navedenih v skladu s točko (e) člena 62(2), kakor je ustrezno, ustrezno posodobijo zbirko podatkov o zdravilih.

*Člen 68***Uvedba sprememb, za katere je potrebna ocena**

1. Imetnik dovoljenja za promet lahko uvede spremembo, za katero je potrebna ocena, šele po tem, ko pristojni organ ali Komisija, kakor je ustrezno, spremeni sklep o izdaji dovoljenja za promet v skladu z navedeno spremembo, določi rok za uvedbo in o tem obvesti imetnika dovoljenja za promet v skladu s členom 67(3).

2. Na zahtevo pristojnega organa ali Komisije imetnik dovoljenja za promet brez odlašanja zagotovi vse informacije v zvezi z uvedbo spremembe.

## Oddelek 4

**Harmonizacija povzetkov glavnih značilnosti zdravila, odobrenih na nacionalni ravni***Člen 69***Obseg harmonizacije povzetka glavnih značilnosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini**

Harmoniziran povzetek glavnih značilnosti zdravila se pripravi v skladu s postopkom iz členov 70 in 71 za:

**▼B**

- (a) referenčna zdravila za uporabo v veterinarski medicini z enako kakovostno in količinsko sestavo učinkovin ter enako farmacevtsko obliko, za katera so bila dovoljenja za promet v različnih državah članicah izdana v skladu s členom 47 za istega imetnika dovoljenja za promet;
  
- (b) generična in hibridna zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

*Člen 70***Postopek harmonizacije povzetkov glavnih značilnosti zdravila za referenčna zdravila za uporabo v veterinarski medicini**

1. Pristojni organi usklajevalni skupini vsako leto predložijo seznam referenčnih zdravil za uporabo v veterinarski medicini in njihove povzetke glavnih značilnosti zdravila, za katera je bilo izdano dovoljenje za promet v skladu s členom 47, če pristojni organ meni, da bi morali zanje uporabiti postopek harmonizacije povzetkov glavnih značilnosti zdravila.

2. Imetnik dovoljenja za promet lahko zaprosi za postopek harmonizacije povzetkov glavnih značilnosti zdravila za referenčno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini tako, da usklajevalni skupini predloži seznam različnih imen tega zdravila in različne povzetke glavnih značilnosti zdravila, za katere je bilo izdano dovoljenje za promet v skladu s členom 47 v različnih državah članicah.

3. Usklajevalna skupina ob upoštevanju seznamov, ki jih predložijo države članice v skladu z odstavkom 1, ali morebitnih vlog, prejetih od imetnika dovoljenja za promet v skladu z odstavkom 2, vsako leto pripravi in objavi seznam referenčnih zdravil za uporabo v veterinarski medicini, za katere se uporabi postopek harmonizacije povzetkov glavnih značilnosti zdravila, in za vsako od zadevnih referenčnih zdravil za uporabo v veterinarski medicini imenuje referenčno državo članico.

4. Pri pripravi seznama referenčnih zdravil za uporabo v veterinarski medicini, za katere se uporabi postopek harmonizacije povzetkov glavnih značilnosti zdravila, se lahko usklajevalna skupina v zvezi s harmonizacijo povzetkov glavnih značilnosti zdravila odloči za prednostno obravnavo, pri čemer upošteva priporočila Agencije o razredu ali skupini referenčnih zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki jih je treba harmonizirati, da bi zaščitili zdravje ljudi ali živali ali okolje, med drugim tudi z ukrepi za zmanjšanje tveganja, da bi preprečili tveganje za okolje.

5. Na zahtevo pristojnega organa v referenčni državi članici iz odstavka 3 tega člena imetnik dovoljenja za promet usklajevalni skupini predloži povzetek, v katerem navede razlike med povzetki glavnih značilnosti zdravila, predlog za harmoniziran povzetek glavnih značilnosti zdravila, navodila za uporabo in označevanja v skladu s členom 7, k temu pa priloži ustrezne obstoječe podporne podatke, ki so predloženi v skladu s členom 8 in ki so pomembni za zadevni predlog za harmonizacijo.



**▼B**

6. V 180 dneh od prejema informacij iz odstavka 5 pristojni organ v referenčni državi članici v posvetovanju z imetnikom dovoljenja za promet preuči dokumente, predložene v skladu z odstavkom 5, pripravi poročilo ter ga predloži usklajevalni skupini in imetniku dovoljenja za promet.

7. Po prejemu poročila in če usklajevalna skupina soglaša glede harmoniziranega povzetka glavnih značilnosti zdravila, pristojni organ v referenčni državi članici zabeleži, da je dosežen dogovor, zaključi postopek, o tem obvesti imetnika dovoljenja za promet in mu posreduje harmoniziran povzetek glavnih značilnosti zdravila.

8. Imetnik dovoljenja za promet pristojnim organom vsake relevantne države članice v skladu s členom 7 predloži potrebne prevode povzetka glavnih značilnosti zdravila, navodil za uporabo in označevanja v roku, ki ga določi usklajevalna skupina.

9. Na podlagi dogovora v skladu z odstavkom 7 pristojni organi vsake relevantne države članice v 30 dneh po prejemu prevodov iz odstavka 8 spremenijo dovoljenje za promet v skladu s dogovorom.

10. Pristojni organ v referenčni državi članici pred začetkom postopka iz odstavka 11 sprejme vse ustrezne korake za dosego dogovora v usklajevalni skupini.

11. Kadar po prizadevanjih iz odstavka 10 tega člena dogovor za harmoniziran povzetek glavnih značilnosti zdravila ni dosežen, se ustrezno uporabi napatitveni postopek zaradi interesov Unije v skladu s členoma 83 in 84.

12. Da bi se ohranila dosežena raven harmonizacije povzetka glavnih značilnosti zdravila, se za vsako prihodnjo spremembo zadevnih dovoljenj za promet uporabi postopek vzajemnega priznavanja.

*Člen 71***Postopek harmonizacije povzetkov glavnih značilnosti zdravila za generična in hibridna zdravila za uporabo v veterinarski medicini**

1. Ko je postopek iz člena 70 končan in je dosežen dogovor o harmoniziranem povzetku glavnih značilnosti zdravila za referenčno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, imetniki dovoljenj za promet z generičnimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini v 60 dneh po tem, ko pristojni organi v vsaki državi članici sprejmejo odločitev v skladu s členom 62, zaprosijo za harmonizacijo naslednjih oddelkov povzetka glavnih značilnosti zdravila za zadevna generična zdravila, kakor je ustrezno:

(a) ciljne vrste;

(b) klinične informacije iz točke (c) člena 35(1);

(c) karenci.

**▼B**

2. Ne glede na odstavek 1 v primeru dovoljenja za promet za hibridno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, ki je podprto z dodatnimi predkliničnimi študijami ali kliničnimi preskušnji, ustreznih oddelkov povzetka glavnih značilnosti zdravila iz odstavka 1 ni treba harmonizirati.

3. Imetniki dovoljenj za promet z generičnimi in hibridnimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini zagotovijo, da so povzetki glavnih značilnosti zdravila bistveno podobni povzetkom za referenčna zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

*Člen 72***Dokumentacija o varstvu okolja in ocena tveganja za okolje nekaterih zdravil za uporabo v veterinarski medicini**

Seznam iz člena 70(1) ne vsebuje nobenega referenčnega zdravila za uporabo v veterinarski medicini, za katerega je bilo izdano dovoljenje pred 1. oktobrom 2005, ki je opredeljeno kot potencialno škodljivo za okolje in za katerega ni bila opravljena ocena tveganja za okolje.

Kadar je dovoljenje za referenčno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini izdano pred 1. oktobrom 2005 in je zdravilo je opredeljeno kot potencialno škodljivo za okolje in zanj ni bila opravljena ocena tveganja za okolje, pristojni organ od imetnika dovoljenja za promet zahteva, da posodobi ustrezno dokumentacijo o varstvu okolja iz točke (b) člena 8(1), pri čemer je treba upoštevati pregled iz člena 156, in, če je to ustrezno, oceno tveganja za okolje za generična zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki se nanašajo na takšna referenčna zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

**Oddelek 5****Farmakovigilanca***Člen 73***Sistem farmakovigilance Unije**

1. Države članice, Komisija, Agencija in imetniki dovoljenj za promet sodelujejo pri vzpostavitvi in vzdrževanju sistema farmakovigilance Unije za izvajanje nalog farmakovigilance v zvezi z varnostjo in učinkovitostjo odobrenih zdravil za uporabo v veterinarski medicini, da bi zagotovili stalno ocenjevanje razmerja med tveganji in koristmi zdravila.

2. Pristojni organi, Agencija in imetniki dovoljenj za promet z zdravili sprejmejo potrebne ukrepe za omogočanje in spodbujanje poročanja o naslednjih domnevnih neželenih dogodkih:

- (a) kakršnem koli neugodnem in nepričakovanem odzivu katere koli živali na zdravilo za uporabo v veterinarski medicini;
- (b) kakršni koli ugotovitvi o izostanku učinkovitosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini pri zdravljenju živali z njim, ne glede na to, ali to je ali ni v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila;

**▼B**

- (c) kakršnih koli okoljskih nesrečah, ki jih opazijo po tem, ko živali dajo zdravilo za uporabo v veterinarski medicini;
- (d) kakršnem koli škodljivemu učinku zdravila za uporabo v veterinarski medicini na ljudi, ki so mu bili izpostavljeni;
- (e) kakršnem koli odkritju farmakološke učinkovine ali ostanka označevalca v proizvodu živalskega izvora, katerega količina presega mejne vrednosti ostankov, določene v skladu z Uredbo (ES) št. 470/2009, po izteku določenega obdobja karence.
- (f) kakršnem koli sumu prenosa povzročitelja okužbe prek zdravila za uporabo v veterinarski medicini;
- (g) kakršnem koli neugodnem in nepričakovanem odzivu živali na zdravilo za uporabo v humani medicini;

*Člen 74***Zbirka podatkov Unije o farmakovigilanci**

1. Agencija v sodelovanju z državami članicami vzpostavi in vzdržuje zbirko podatkov Unije o farmakovigilanci za poročanje o domnevnih neželenih dogodkih iz člena 73(2) in njihovem evidentiranju (v nadaljnjem besedilu: zbirka podatkov o farmakovigilanci), ki vključuje tudi informacije o usposobljeni osebi, odgovorni za farmakovigilanco, kot je določeno v členu 77(8), referenčne številke glavnega dosjeja o sistemu farmakovigilance, rezultate in izide postopka obravnave signala in rezultate inšpekcijskih pregledov farmakovigilance v skladu s členom 126.
2. Zbirka podatkov o farmakovigilanci je povezana z zbirko podatkov o zdravilih iz člena 55.
3. Agencija v sodelovanju z državami članicami in Komisijo pripravi funkcionalne specifikacije za zbirko podatkov o farmakovigilanci.
4. Agencija zagotovi, da se informacije naložijo v zbirko podatkov o farmakovigilanci in postanejo dostopne v skladu s členom 75.
5. Sistem zbirke podatkov o farmakovigilanci se vzpostavi kot mreža za obdelavo podatkov, ki omogoča prenos podatkov med državami članicami, Komisijo, Agencijo in imetniki dovoljenj za promet, s čimer se zagotovi, da se v primeru opozorila, povezanega s podatki o farmakovigilanci, lahko preučijo možnosti za obvladovanje tveganja in vsi ustrezni ukrepi iz členov 129, 130 in 134.

*Člen 75***Dostop do zbirke podatkov o farmakovigilanci**

1. Pristojni organi imajo celovit dostop do zbirke podatkov o farmakovigilanci.

**▼B**

2. Imetniki dovoljenj za promet imajo dostop do zbirke podatkov o farmakovigilanci v zvezi s podatki, povezanimi z zdravili za uporabo v veterinarski medicini, za katera imajo dovoljenje za promet, in drugimi nezaupnimi podatki, povezanimi z zdravili za uporabo v veterinarski medicini, za katera nimajo dovoljenja za promet, in sicer v obsegu, ki je potreben, da lahko izpolnijo svoje obveznosti v zvezi s farmakovigilanco iz členov 77, 78 in 81.

3. Splošna javnost ima dostop do zbirke podatkov o farmakovigilanci brez možnosti, da bi lahko spreminjala informacije v njej, kar zadeva naslednje informacije:

(a) število in, najpozneje v dveh letih od 28. januarja 2022, pojavnost domnevnih neželenih dogodkov, sporočenih vsako leto in razčlenjenih po zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, živalskih vrstah in vrsti domnevnih neželenih dogodkov;

(b) rezultate in izide iz člena 81(1), ki izhajajo iz postopka obravnave signala, ki ga izvaja imetnik dovoljenja za promet z zdravili za uporabo v veterinarski medicini ali skupinami zdravil za uporabo v veterinarski medicini.

*Člen 76***Poročanje o domnevnih neželenih dogodkih in njihovo evidentiranje**

1. Pristojni organi v 30 dneh od prejema poročila o domnevnem neželenem dogodku v zbirki podatkov o farmakovigilanci evidentirajo vse domnevne neželene dogodke, o katerih so bili obveščeni in ki so se zgodili na ozemlju njihove države članice.

2. Imetniki dovoljenj za promet brez odlašanja in najpozneje v 30 dneh od prejema poročila o domnevnem neželenem dogodku v zbirki podatkov o farmakovigilanci evidentirajo vse domnevne neželene dogodke, o katerih so bili obveščeni in ki so se v zvezi z njihovimi odobrenimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini zgodili v Uniji ali tretji državi ali pa se je o njih poročalo v znanstveni literaturi.

3. Agencija lahko zahteva, da imetnik dovoljenja za promet z zdravili za uporabo v veterinarski medicini, odobrenimi s centraliziranim postopkom, ali z zdravili za uporabo v veterinarski medicini, odobrenimi na nacionalni ravni, če se zanje uporablja napotitveni postopek zaradi interesov Unije iz člena 82, poleg podatkov iz člena 73(2) zbere specifične podatke o farmakovigilanci in izvede študije o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet. Agencija navede podrobne razloge za to zahtevo, določi primeren rok in o tem obvesti pristojne organe.

4. Pristojni organi lahko od imetnika nacionalnega dovoljenja za promet z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini zahtevajo, da poleg podatkov iz člena 73(2) zbere specifične podatke o farmakovigilanci in izvede študije o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet. Pristojni organ navede podrobne razloge za to zahtevo, določi primeren rok ter o tem obvesti druge pristojne organe in Agencijo.



### Člen 77

#### **Odgovornosti imetnika dovoljenja za promet v zvezi s farmakovigilanco**

1. Imetniki dovoljenj za promet vzpostavijo in vzdržujejo sistem za zbiranje, združevanje in ocenjevanje informacij o domnevnih neželenih dogodkih v zvezi z njihovimi odobrenimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini, kar jim omogoča izpolnjevanje njihovih odgovornosti v zvezi s farmakovigilanco (v nadaljnjem besedilu: sistem farmakovigilance).
2. Imetnik dovoljenja za promet ima enega ali več sklopov glavnega dosjeja o sistemu farmakovigilance, v katerih je podrobno opisan sistem farmakovigilance v zvezi z odobrenimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini. Imetnik dovoljenja za promet ima za vsako zdravilo za uporabo v veterinarski medicini največ en sklop glavnega dosjeja o sistemu farmakovigilance.
3. Imetnik dovoljenja za promet določi lokalnega ali regionalnega zastopnika, ki prejema poročila o domnevnih neželenih dogodkih, ki se lahko sporazumeva v jezikih relevantnih držav članic.
4. Imetnik dovoljenja za promet je odgovoren za farmakovigilanco zdravila za uporabo v veterinarski medicini, za katero ima dovoljenje za promet, in z ustreznimi sredstvi redno ocenjuje razmerje med koristmi in tveganji tega zdravila ter po potrebi sprejme ustrezne ukrepe.
5. Imetnik dovoljenja za promet ravna v skladu z dobro farmakovigilanco prakso v zvezi z zdravili za uporabo v veterinarski medicini.
6. Komisija z izvedbenimi akti sprejme potrebne ukrepe v zvezi z dobro farmakovigilanco prakso za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, pa tudi v zvezi z obliko in vsebino glavnega dosjeja o sistemu farmakovigilance ter njenega povzetka. Ti izvedbeni akti se sprejmejo v skladu s postopkom pregleda iz člena 145(2).
7. Kadar naloge na področju farmakovigilance za imetnika dovoljenja za promet pogodbeno izvaja tretja oseba, se navedena ureditev natančno opiše v glavnem dosjeju o sistemu farmakovigilance.
8. Imetnik dovoljenja za promet določi eno ali več usposobljenih oseb, odgovornih za farmakovigilanco, za opravljanje nalog iz člena 78. Te usposobljene osebe prebivajo in delujejo v Uniji ter so ustrezno usposobljene in stalno na razpolago imetniku dovoljenja za promet. Za vsak glavni dosje o sistemu farmakovigilance imetnik dovoljenja za promet imenuje samo eno takšno usposobljeno osebo.
9. V členu 78 določene naloge usposobljene osebe, odgovorne za farmakovigilanco, iz odstavka 8 tega člena lahko pogodbeno izvaja tretja oseba pod pogoji iz navedenega odstavka. V takih primerih se navedena ureditev natančno opiše v pogodbi in vključi v glavni dosje o sistemu farmakovigilance.

**▼B**

10. Imetnik dovoljenja za promet na podlagi ocene podatkov o farmakovigilanci po potrebi brez nepotrebnega odlašanja predloži vlogo za spremembo pogojev dovoljenja za promet v skladu s členom 62.

11. Imetnik dovoljenja za promet ne objavi informacij o farmakovigilanci v zvezi s svojimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini, ne da bi o svojem namenu predhodno ali istočasno obvestil pristojni organ, ki je izdal dovoljenje za promet, ali Agencijo, kakor je ustrezno.

Imetnik dovoljenja za promet zagotovi, da je ta objava objektivna in ni zavajajoča.

*Člen 78***Usposobljena oseba, odgovorna za farmakovigilanco**

1. Usposobljena oseba, odgovorna za farmakovigilanco, iz člena 77(8) poskrbi za opravljanje naslednjih nalog:

- (a) oblikovanje in posodabljanje glavnega dosjeja o sistemu farmakovigilance;
- (b) dodeljevanje referenčnih številk glavnemu dosjeju o sistemu farmakovigilance in pošiljanje te referenčne številke v zbirko podatkov o farmakovigilanci za vsako zdravilo;
- (c) obveščanje pristojnih organov in Agencije, kakor je ustrezno, o kraju delovanja;
- (d) vzpostavitev in vzdrževanje sistema, ki zagotavlja, da se vsi domnevni neželeni dogodki, o katerih je obveščen imetnik dovoljenja za promet, zberejo in evidentirajo, da so na voljo vsaj na enem mestu v Uniji;
- (e) sestavljanje poročil o domnevnih neželenih dogodkih iz člena 76(2), njihova ocena, če je potrebna, in njihovo evidentiranje v zbirki podatkov o farmakovigilanci;
- (f) zagotavljanje, da se v celoti in takoj odgovori na katero koli zahtevo pristojnih organov ali Agencije po dodatnih informacijah, ki so potrebne za oceno razmerja med tveganji in koristmi zdravila za uporabo v veterinarski medicini;
- (g) zagotavljanje kakršnih koli drugih informacij pristojnim organom ali Agenciji, kakor je ustrezno, ki so pomembne za odkrivanje sprememb razmerja med tveganji in koristmi zdravila za uporabo v veterinarski medicini, vključno z ustreznimi informacijami o študijah o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet;
- (h) uporabo postopka obravnave signala iz člena 81 in zagotavljanje, da so vzpostavljeni vsi pogoji za izpolnjevanje odgovornosti iz člena 77(4);
- (i) spremljanje sistema farmakovigilance in zagotavljanje, da se po potrebi pripravi in izvaja ustrezen načrt preventivnih ali korektivnih ukrepov, ter po potrebi zagotavljanje vnosa sprememb v glavni dosje o sistemu farmakovigilance;

**▼ B**

- (j) zagotavljanje, da se vse osebe imetnika dovoljenja za promet, ki je vključeno v izvajanje dejavnosti na področju farmakovigilance, stalno usposablja;
  - (k) obveščanje pristojnih organov in Agencije o vsakem regulativnem ukrepu, ki se sprejme v tretji državi in je povezan s podatki o farmakovigilanci, v 21 dneh od prejema takih informacij.
2. Usposobljena oseba iz člena 77(8) opravlja funkcijo kontaktne osebe imetnika dovoljenja za promet v zvezi z inšpekcijskimi pregledi farmakovigilance.

*Člen 79***Odgovornosti pristojnih organov in Agencije v zvezi s farmakovigilanco**

1. Pristojni organi določijo potrebne postopke za oceno rezultatov in izidov postopka obravnave signala, evidentiranih v zbirki podatkov o farmakovigilanci v skladu s členom 81(2), pa tudi za oceno domnevnih neželenih dogodkov, o katerih so bili obveščeni, preučijo možnosti za obvladovanje tveganja in sprejmejo vse ustrezne ukrepe iz členov 129, 130 in 134 v zvezi z dovoljenji za promet.
2. Pristojni organi lahko uvedejo posebne zahteve v zvezi s poročanjem o domnevnih neželenih dogodkih za veterinarje in druge zdravstvene delavce. Agencija lahko organizira srečanja ali mrežo za skupine veterinarjev ali drugih zdravstvenih delavcev, kadar obstaja posebna potreba po zbiranju, združevanju ali analiziranju specifičnih podatkov o farmakovigilanci.
3. Pristojni organi in Agencija objavijo vse pomembne informacije o neželenih dogodkih v zvezi z uporabo zdravila za uporabo v veterinarski medicini. To storijo pravočasno, in sicer prek katerih koli javno dostopnih komunikacijskih sredstev, imetnika dovoljenja za promet pa o tem obvestijo prej ali istočasno.
4. Pristojni organi z nadzorom in inšpekcijskimi pregledi iz členov 123 in 126 preverijo, ali imetniki dovoljenj za promet izpolnjujejo zahteve glede farmakovigilance, določene v tem oddelku.
5. Agencija določi potrebne postopke za oceno domnevnih neželenih dogodkov v zvezi z zdravili za uporabo v veterinarski medicini, odobrenimi s centraliziranim postopkom, o katerih je bila obveščena, in Komisiji priporoča ukrepe za obvladovanje tveganja. Komisija sprejme vse ustrezne ukrepe v zvezi z dovoljenji za promet iz členov 129, 130 in 134.
6. Pristojni organ ali Agencija, kakor je ustrezno, lahko od imetnika dovoljenja za promet kadar koli zahteva kopijo glavnega dosjeja o sistemu farmakovigilance. Imetnik dovoljenja za promet predloži to kopijo najpozneje v sedmih dneh od prejema zahteve.



### Člen 80

#### Prenos nalog med pristojnimi organi

1. Pristojni organ lahko prenese katero koli od nalog, ki so mu dodeljene v skladu s členom 79, na pristojni organ v drugi državi članici na podlagi pisnega soglasja slednjega.
2. Pristojni organ, ki prenese naloge, o prenosu iz odstavka 1 pisno obvesti Komisijo, Agencijo in druge pristojne organe ter to informacijo objavi.

### Člen 81

#### Postopek obravnave signala

1. Imetniki dovoljenj za promet po potrebi opravijo postopek obravnave signala za svoja zdravila za uporabo v veterinarski medicini, pri čemer upoštevajo podatke o prodaji in druge ustrezne podatke o farmakovigilanci, za katere se lahko upravičeno pričakuje, da jih poznajo, in bi lahko bili za ta postopek obravnave signala koristni. Med temi podatki so lahko znanstvene informacije, pridobljene iz pregledov znanstvene literature.
2. Kadar je v postopku obravnave signala ugotovljena sprememba razmerja med koristmi in tveganji ali novo tveganje, imetniki dovoljenja za promet o tem brez odlašanja in najpozneje v 30 dneh obvestijo pristojne organe ali Agencijo, kakor je ustrezno, in sprejmejo potrebne ukrepe v skladu s členom 77(10).

Imetnik dovoljenja za promet vsaj enkrat na leto v zbirko podatkov o farmakovigilanci evidentira vse rezultate in izide postopka obravnave signala, med drugim tudi ugotovitev o razmerju med koristmi in tveganji, po potrebi pa tudi sklice na ustrezno znanstveno literaturo.

V primeru zdravil za uporabo v veterinarski medicini iz točke (c) člena 42(2) imetnik dovoljenja za promet v zbirko podatkov o farmakovigilanci evidentira vse rezultate in izide postopka obravnave signala, med drugim tudi ugotovitev o razmerju med koristmi in tveganji, po potrebi pa tudi sklice na ustrezno znanstveno literaturo, in sicer tako pogosto, kot je navedeno v dovoljenju za promet.

3. Pristojni organi in Agencija se lahko odločijo za izvajanje ciljno usmerjenega postopka obravnave signala za določeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali skupino teh zdravil.
4. Agencija in usklajevalna skupina si za namene odstavka 3 delita naloge v zvezi s ciljno usmerjenim postopkom obravnave signala in za vsako zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali skupino teh zdravil skupaj določita, ali bo za ta ciljno usmerjen postopek obravnave signala odgovoren pristojni organ ali Agencija (v nadaljnjem besedilu: vodilni organ).



**▼B**

5. Ko Agencija in usklajevalna skupina izbirata vodilni organ, pri tem upoštevata pravično razdelitev nalog in preprečita podvajanje dela.
6. Kadar pristojni organi ali Komisija, kakor je ustrezno, menijo, da so potrebni nadaljnji ukrepi, sprejmejo ustrezne ukrepe iz členov 129, 130 in 134.

## Oddelek 6

**Napotitev zaradi interesov Unije***Člen 82***Področje uporabe napotitve zaradi interesov Unije**

1. Kadar gre za interese Unije in zlasti za interese javnega zdravja, zdravja živali ali okolja, ki so povezani s kakovostjo, varnostjo ali učinkovitostjo zdravil za uporabo v veterinarski medicini, lahko imetnik dovoljenja za promet, en ali več pristojnih organov v eni ali več državah članicah ali Komisija svojo zaskrbljenost sporoči Agenciji za uporabo postopka iz člena 83. Vprašanje, ki povzroča zaskrbljenost, mora biti jasno opredeljeno.
2. Imetnik dovoljenja za promet, zadevni pristojni organ ali Komisija o tem ustrezno obvesti druge zadevne strani.
3. Pristojni organi v državah članicah in imetniki dovoljenj za promet Agenciji na njeno zahtevo predložijo vse razpoložljive informacije v zvezi z napotitvijo zaradi interesov Unije.
4. Agencija lahko omeji napotitev zaradi interesov Unije na nekatere dele pogojev dovoljenja za promet.

*Člen 83***Napotitveni postopek zaradi interesov Unije**

1. Agencija na svojem spletnem mestu objavi, da je bila uporabljena napotitev v skladu s členom 82 in zainteresirane strani pozove, naj predložijo pripombe.
2. Agencija Odbor iz člena 139 zaprosi za obravnavo predložene zadeve. Odbor izda obrazloženo mnenje v 120 dneh od dneva, ko mu je bila zadeva predložena. Odbor to obdobje lahko podaljša za nadaljnje obdobje do največ 60 dni, ob upoštevanju stališč zadevnih imetnikov dovoljenj za promet.
3. Preden poda mnenje, Odbor zadevnim imetnikom dovoljenja za promet da možnost, da v določenem roku predložijo obrazložitve. Odbor lahko odloži rok iz odstavka 2, da zadevnim imetnikom dovoljenja za promet omogoči pripravo obrazložitve.
4. Za obravnavo zadeve Odbor enega od svojih članov imenuje za poročevalca. Odbor lahko imenuje neodvisne strokovnjake za svetovanje glede specifičnih vprašanj. Pri imenovanju takih strokovnjakov mora Odbor opredeliti njihove naloge ter določiti rok za izvedbo njihovih nalog.

**▼B**

5. Agencija mora državam članicam, Komisiji ter zadevnim imetnikom dovoljenja za promet predložiti mnenje Odbora v 15 dneh od njegovega sprejetja v Odboru, skupaj s poročilom o oceni enega ali več zdravil za uporabo v veterinarski medicini in obrazložitvijo svojih ugotovitev.

6. V 15 dneh od prejema mnenja Odbora lahko imetnik dovoljenja za promet v pisni obliki obvesti Agencijo, da namerava zahtevati ponovni pregled tega mnenja. V tem primeru mora imetnik dovoljenja za promet v 60 dneh od prejema mnenja Agenciji sporočiti podrobno opisane razloge za zahtevo za ponovni pregled.

7. V 60 dneh od prejema zahteve iz odstavka 6 Odbor ponovno pregleda svoje mnenje. Obrazložitev ugotovitev se priloži poročilu o oceni iz odstavka 5.

*Člen 84***Sklep po napotitvi zaradi interesov Unije**

1. V 15 dneh po prejemu mnenja iz člena 83(5) ter ob upoštevanju postopkov iz člena 83(6) in (7) Komisija pripravi osnutek sklepa. Če osnutek sklepa ni v skladu z mnenjem Agencije, Komisija v prilogi k osnutku sklepa poda tudi podrobno obrazložitev razlogov za razlike.

2. Komisija osnutek sklepa pošlje državam članicam.

3. Komisija z izvedbenimi akti na podlagi osnutka sklepa sprejme sklep o napotitvi zaradi interesov Unije. Ti izvedbeni akti se sprejmejo v skladu s postopkom pregleda iz člena 145(2). Razen če v obvestilu o napotitvi v skladu s členom 82 ni drugače navedeno, se sklep Komisije uporablja za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, na katera se nanaša napotitev.

4. Kadar so bila zdravila za uporabo v veterinarski medicini, na katera se nanaša napotitev, odobrena v skladu z nacionalnim postopkom, postopkom vzajemnega priznavanja ali decentraliziranim postopkom, se sklep Komisije iz odstavka 3 naslovi na vse države članice in pošlje v vednost zadevnim imetnikom dovoljenj za promet.

5. Pristojni organi in zadevni imetniki dovoljenja za promet za skladnost s sklepom Komisije iz odstavka 3 tega člena sprejmejo vse potrebne ukrepe za dovoljenja za promet z zadevnimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini v 30 dneh od uradnega obvestila, razen če v tem sklepu ni določen drugačen rok. Med temi ukrepi je po potrebi zahteva, da imetnik dovoljenja za promet vloži vlogo za spremembo iz člena 62(1).

6. V primeru, da se napotitev nanaša na zdravila za uporabo v veterinarski medicini, odobrena s centraliziranim postopkom, Komisija pošlje svoj sklep iz odstavka 3 imetniku dovoljenja za promet, sporoči pa ga tudi državam članicam.

7. Zdravila za uporabo v veterinarski medicini, odobrena na nacionalni ravni, za katera se uporabi postopek napotitve, se obravnavajo v postopku vzajemnega priznavanja.

*POGLAVJE V***HOMEOPATSKA ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI***Člen 85***Homeopatska zdravila za uporabo v veterinarski medicini**

1. Homeopatska zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki izpolnjujejo pogoje iz člena 86, se registrirajo v skladu s členom 87.
2. Za homeopatska zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki ne izpolnjujejo pogojev iz člena 86, se uporablja člen 5.

*Člen 86***Registracija homeopatskih zdravil za uporabo v veterinarski medicini**

1. Postopek registracije se uporablja za homeopatsko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, ki izpolnjuje vse naslednje pogoje:
  - (a) daje se po poti, ki je opisana v Evropski farmakopeji ali, če je tam ni, v farmakopejah, ki se uradno uporabljajo v državah članicah;
  - (b) stopnja razredčitve je zadostna, da je zajamčena njegova varnost, ter ne sme vsebovati več kot enega dela matične tinkture na 10 000 delov;
  - (c) na njegovem označevanju ali v drugih informacijah o njem niso navedene nobene terapevtske indikacije.
2. Države članice lahko poleg postopkov iz tega poglavja vzpostavijo tudi druge postopke za registracijo homeopatskih zdravil za uporabo v veterinarski medicini.

*Člen 87***Vloga in postopek za registracijo homeopatskih zdravil za uporabo v veterinarski medicini**

1. V vlogo za registracijo homeopatskega zdravila za uporabo v veterinarski medicini se vključijo naslednji dokumenti:
  - (a) znanstveno ime ali drugo ime iz farmakopeje za homeopatske surovine, skupaj z navedbo poti uporabe, farmacevtske oblike ter stopnje razredčitve, ki naj se registrira;
  - (b) dokumentacija z opisom, kako se homeopatske surovine pridobivajo in nadzirajo, ter utemeljitev njihove homeopatske uporabe na podlagi ustrezne bibliografije; v primeru homeopatskega zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebuje biološke snovi, opis sprejetih ukrepov za zagotavljanje odsotnosti patogenov;
  - (c) dokumentacija o proizvodnji in nadzoru za vsako farmacevtsko obliko ter opis metode redčenja in potenciranja;
  - (d) dovoljenje za proizvodnjo zadevnih homeopatskih zdravil za uporabo v veterinarski medicini;

**▼B**

- (e) kopije registracij za ista homeopatska zdravila za uporabo v veterinarski medicini v drugih državah članicah;
  - (f) besedilo, ki se navede v navodilu za uporabo, na zunanji ovojnini in stični ovojnini homeopatskega zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki se registrira;
  - (g) podatke o stabilnosti homeopatskega zdravila za uporabo v veterinarski medicini,
  - (h) v primeru homeopatskega zdravil za uporabo v veterinarski medicini za živalske vrste za proizvodnjo živil so učinkovine tiste farmakološke učinkovine, ki so dovoljene v skladu z Uredbo (ES) št. 470/2009 in vsemi drugimi akti, sprejetimi na njeni podlagi.
2. Vloga za registracijo se lahko nanaša na serijo homeopatskih zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki imajo enako farmacevtsko obliko in so pridobljene iz istih homeopatskih surovin.
  3. Pristojni organ lahko določi pogoje, pod katerimi se lahko registrirana homeopatska zdravila za uporabo v veterinarski medicini dajo na voljo.
  4. Postopek registracije homeopatskega zdravila za uporabo v veterinarski medicini se zaključi v 90 dneh od predložitve veljavne vloge.
  5. Imetnik registracije homeopatskih zdravil za uporabo v veterinarski medicini ima enake obveznosti kot imetnik dovoljenja za promet, v skladu s členom 2(5).
  6. Registracija za homeopatsko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini se izda samo predlagatelju s sedežem v Uniji. Zahteva o sedežu v Uniji velja tudi za imetnike registracije.

*POGLAVJE VI***PROIZVODNJA, UVOZ IN IZVOZ***Člen 88***Dovoljenja za proizvodnjo**

1. Dovoljenja za proizvodnjo se zahtevajo za izvajanje katere koli od naslednjih dejavnosti:
  - (a) proizvodnjo zdravil za uporabo v veterinarski medicini, tudi če so namenjena samo za izvoz,
  - (b) sodelovanje pri katerem koli delu proizvodnega postopka zdravila za uporabo v veterinarski medicini ali pri zaključni fazi, vključno s sodelovanjem pri predelavi, zbiranju, pakiranju, ponovnem pakiranju, označevanju in ponovnem označevanju, skladiščenju, sterilizaciji, testiranju, sprostitvi ali za dobavo zdravila za uporabo v veterinarski medicini v okviru tega postopka ali
  - (c) uvoz zdravil za uporabo v veterinarski medicini.
2. Ne glede na odstavek 1 tega člena se lahko države članice odločijo, da se dovoljenje za proizvodnjo ne zahteva za pripravo, delitev zdravila na manjše enote, spremembe pri pakiranju ali predstavitvi zdravil za uporabo v veterinarski medicini, kadar se ti postopki izvajajo izključno za neposredni javni promet na drobno v skladu s členoma 103 in 104.

**▼B**

3. Kadar se uporablja odstavek 2, se vsaki manjši enoti priloži navodilo za uporabo ter na njej jasno navede številko serije in datum izteka roka uporabnosti.
4. Pristojni organi dovoljenja za proizvodnjo, ki jih izdajo, evidentirajo v zbirki podatkov o proizvodnji in prometu na debelo, vzpostavljeni v skladu s členom 91.
5. Dovoljenja za proizvodnjo veljajo po vsej Uniji.

*Člen 89***Vloga za dovoljenje za proizvodnjo**

1. Vloga za dovoljenje za proizvodnjo se predloži pristojnemu organu v državi članici, kjer je mesto proizvodnje.
2. Vloga za pridobitev dovoljenja za proizvodnjo zajema vsaj naslednje informacije:
  - (a) zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki se bodo proizvajala ali uvažala;
  - (b) ime ali naziv podjetja in stalni naslov ali registrirani kraj poslovanja predlagatelja;
  - (c) farmacevtske oblike, ki se bodo proizvajale ali uvažale;
  - (d) podrobnosti o mestu proizvodnje, kjer se bodo zdravila za uporabo v veterinarski medicini proizvajala ali uvažala;
  - (e) izjavo, da predlagatelj izpolnjuje zahteve iz členov 93 in 97.

*Člen 90***Postopek za izdajo dovoljenj za proizvodnjo**

1. Pred izdajo dovoljenja za proizvodnjo pristojni organ izvede inšpekcijski pregled mesta proizvodnje.
2. Pristojni organ od predlagatelja lahko zahteva, da predloži dodatne informacije poleg tistih, navedenih v vlogi v skladu s členom 89. Kadar pristojni organ uveljavi to pravico, se rok iz odstavka 4 tega člena lahko odloži ali prekliče, dokler predlagatelj ne predloži zahtevanih dodatnih podatkov.
3. Dovoljenje za proizvodnjo velja samo za mesto proizvodnje in farmacevtske oblike, ki so navedene v vlogi iz člena 89.
4. Države članice določijo postopke za izdajo ali zavrnitev dovoljenj za proizvodnjo. Ti postopki ne smejo biti daljši od 90 dni od datuma, ko pristojni organ prejme vlogo za pridobitev dovoljenja za proizvodnjo.
5. Dovoljenje za proizvodnjo se lahko izda pogojno, pod pogojem da predlagatelj sprejme ukrepe ali uvede posebne postopke v določenem roku. Kadar je bilo dovoljenje za proizvodnjo zdravil dano pogojno, se začasno odvzame ali odvzame, če te zahteve niso izpolnjene.



### Člen 91

#### Zbirka podatkov o proizvodnji in prometu na debelo

1. Agencija vzpostavi in vzdržuje zbirko podatkov Unije o proizvodnji, uvozu in prometu na debelo (v nadaljnjem besedilu: zbirka podatkov o proizvodnji in prometu na debelo).
2. Zbirka podatkov o proizvodnji in prometu na debelo vsebuje informacije o izdaji, začasnem odvzemu ali odvzemu dovoljenj za proizvodnjo s strani pristojnih organov, dovoljenjih za promet na debelo, potrdilih o dobri proizvodni praksi ter registraciji proizvajalcev, uvoznikov in distributerjev učinkovin.
3. Pristojni organi v zbirki podatkov o proizvodnji in prometu na debelo evidentirajo informacije o dovoljenjih za proizvodnjo in promet na debelo ter potrdilih, izdanih v skladu s členi 90, 94 in 100, skupaj z informacijami o uvoznikih, proizvajalcih in distributerjih učinkovin, registriranih v skladu s členom 95.
4. Agencija v sodelovanju z državami članicami in Komisijo pripravi funkcionalne specifikacije za zbirko podatkov o proizvodnji in prometu na debelo, med drugim tudi format za elektronsko pošiljanje podatkov.
5. Agencija zagotovi, da se informacije, poslane v zbirko podatkov o proizvodnji in prometu na debelo, združijo in da postanejo dostopne in se delijo.
6. Pristojni organi imajo celovit dostop do zbirke podatkov o proizvodnji in prometu na debelo.
7. Splošna javnost ima dostop do informacij v zbirki podatkov o proizvodnji in prometu na debelo brez možnosti, da jih spreminja.

### Člen 92

#### Spremembe dovoljenj za proizvodnjo na zahtevo

1. Če imetnik dovoljenja za proizvodnjo zahteva spremembo tega dovoljenja za proizvodnjo, postopek za pregled takšne zahteve ne traja dlje kot 30 dni od dneva, ko pristojni organ prejme zahtevo. Pristojni organ to obdobje v utemeljenih primerih, med drugim tudi, ko je potreben inšpekcijski pregled, lahko podaljša na 90 dni.
2. Zahteva iz odstavka 1 zajema opis zahtevane spremembe.
3. V obdobju iz odstavka 1 pristojni organ od imetnika dovoljenja za proizvodnjo lahko zahteva, da v določenem roku predloži dodatne informacije, lahko pa se odloči tudi za izvedbo inšpekcijskega pregleda. Postopek se do predložitve dodatnih informacij začasno ustavi.
4. Pristojni organ zahtevo iz odstavka 1 oceni, imetnika dovoljenja za proizvodnjo obvesti o rezultatu ocene in, kadar je to ustrezno, spremeni dovoljenje za proizvodnjo ter posodobi zbirko podatkov o proizvodnji in prometu na debelo.

*Člen 93***Obveznosti imetnika dovoljenja za proizvodnjo**

1. Imetnik dovoljenja za proizvodnjo:
  - (a) ima na voljo prostore, tehnično opremo ter zmogljivosti za testiranje, ki so primerni in zadostujejo za dejavnosti, navedene v njegovem dovoljenju za proizvodnjo;
  - (b) ima na voljo storitve vsaj ene usposobljene osebe iz člena 97 in zagotovi, da ta oseba deluje v skladu z navedenim členom;
  - (c) omogoči usposobljeni osebi iz člena 97, da opravlja svoje dolžnosti, zlasti tako, da ji omogoči dostop do vseh potrebnih dokumentov in prostorov ter ji da na razpolago vso potrebno tehnično opremo in prostore za testiranje;
  - (d) vsaj 30 dni pred zamenjavo usposobljene osebe iz člena 97 o tem obvesti pristojni organ, če pa predhodno obvestilo ni mogoče, ker je zamenjava nepričakovana, o tem takoj obvesti pristojni organ;
  - (e) ima na voljo storitve osebja, ki izpolnjuje pravne zahteve v relevantni državi članici v zvezi s proizvodnjo in nadzorom;
  - (f) predstavnikom pristojnega organa kadar koli dovoli vstop v svoje prostore;
  - (g) v skladu s členom 96 vodi podrobne evidence o vseh zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki jih imetnik dovoljenja za proizvodnjo dobavlja, in vzorce vsake serije;
  - (h) zdravila za uporabo v veterinarski medicini dobavlja samo veletrgovcem zdravil za uporabo v veterinarski medicini;
  - (i) nemudoma obvesti pristojni organ in imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, če imetnik dovoljenja za proizvodnjo pridobi informacije, da so zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki sodijo v okvir njegovega dovoljenja za proizvodnjo, ponarejena ali zanje obstaja sum, da so ponarejena, ne glede na to, ali je distribucija teh zdravil za uporabo v veterinarski medicini potekala po zakoniti dobavni verigi ali na nezakonit način, vključno s tistimi, ki se nezakonito prodajajo s sredstvi storitev informacijske družbe;
  - (j) upošteva dobro proizvodno prakso za zdravila za uporabo v veterinarski medicini in za vhodne snovi uporablja samo učinkovine, ki so bile proizvedene v skladu z dobro proizvodno prakso za učinkovine in je njihova distribucija potekala v skladu z dobro distribucijsko prakso za učinkovine;
  - (k) preveri, da je vsak proizvajalec, distributer in uvoznik v Uniji, od katerega imetnik dovoljenja za proizvodnjo pridobi učinkovine, registriran pri pristojnem organu države članice, v kateri imajo proizvajalec, distributer in uvoznik sedež, v skladu s členom 95;
  - (l) izvaja revizije na podlagi ocene tveganja proizvajalcev, distributerjev in uvoznikov, od katerih imetnik dovoljenja za proizvodnjo pridobi učinkovine.

**▼B**

2. Komisija z izvedbenimi akti sprejme ukrepe v zvezi z dobro proizvodno prakso za zdravila za uporabo v veterinarski medicini in učinkovine, ki se uporabljajo kot vhodne snovi, iz točke (j) odstavka 1 tega člena. Ti izvedbeni akti se sprejmejo v skladu s postopkom pregleda iz člena 145(2).

*Člen 94***Potrdila o dobri proizvodni praksi**

1. Pristojni organ proizvajalcu izda potrdilo o dobri proizvodni praksi za njegov proizvodni obrat v 90 dneh od inšpekcijskega pregleda, če je bilo pri inšpekcijskem pregledu ugotovljeno, da proizvajalec izpolnjuje zahteve iz te uredbe in izvedbenega akta iz člena 93(2).

2. Če izidi inšpekcijskega pregleda iz odstavka 1 tega člena pokažejo, da proizvajalec ne spoštuje dobre proizvodne prakse, se taka informacija vnese v zbirko podatkov o proizvodnji in prometu na debelo iz člena 91.

3. Ugotovitve na podlagi inšpekcijskega pregleda proizvajalca veljajo po vsej Uniji.

4. Brez poseganja v kakršne koli morebitne dogovore med Unijo in tretjo državo lahko pristojni organ, Komisija ali Agencija zahteva, da se pri proizvajalcu s sedežem v tretji državi izvede inšpekcijski pregled iz odstavka 1.

5. Preden se zdravila za uporabo v veterinarski medicini dobavijo v Unijo, njihovi uvozniki zagotovijo, da ima proizvajalec s sedežem v tretji državi potrdilo o dobri proizvodni praksi, ki ga je izdal pristojni organ, ali, če je tretja država pogodbenica sporazuma, sklenjenega med Unijo in tretjo državo, enakovredno potrditev.

*Člen 95***Uvozniki, proizvajalci in distributerji učinkovin s sedežem v Uniji**

1. Uvozniki, proizvajalci in distributerji učinkovin, ki se uporabljajo kot vhodne snovi v zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki imajo sedež v Uniji, svojo dejavnost registrirajo pri pristojnem organu države članice, v kateri imajo sedež, in ravnajo v skladu z dobro proizvodno prakso ali dobro distribucijsko prakso, kakor je ustrezno.

2. Obrazec za registracijo dejavnosti pri pristojnemu organu vključuje vsaj naslednje informacije:

(a) ime ali naziv podjetja in stalni naslov ali registrirani kraj poslovanja;

(b) učinkovine, ki bodo predmet uvoza, proizvodnje ali distribucije;

(c) podatke o prostorih in tehnični opreми.



**▼B**

3. Uvozniki, proizvajalci in distributerji učinkovin iz odstavka 1 predložijo obrazec za registracijo pristojnemu organu vsaj 60 dni pred nameranim začetkom opravljanja dejavnosti. Uvozniki, proizvajalci in distributerji učinkovin, ki so opravljali dejavnost pred 28. januarjem 2022, predložijo obrazec za registracijo pristojnemu organu do 29. marca 2022.

4. Pristojni organ se lahko na podlagi ocene tveganja odloči, da opravi inšpekcijski pregled. Če pristojni organ v 60 dneh od prejema obrazca za registracijo obvesti, da bo opravljen inšpekcijski pregled, se dejavnost ne začne izvajati, dokler pristojni organ ne obvesti, da se lahko začne izvajati. V takem primeru pristojni organ opravi inšpekcijski pregled in uvoznikom, proizvajalcem in distributerjem učinkovin iz odstavka 1 sporoči njegove rezultate v 60 dneh od obvestila, da namerava opraviti inšpekcijski pregled. Če v 60 dneh po prejemu obrazca za prijavo pristojni organ ni obvestil, da bo opravljen inšpekcijski pregled, se lahko dejavnost začne izvajati.

5. Uvozniki, proizvajalci in distributerji učinkovin iz odstavka 1 pristojnemu organu letno sporočijo popis sprememb, ki so nastale glede informacij, podanih v obrazcu za registracijo. Vse spremembe, ki bi lahko vplivale na kakovost ali varnost učinkovin, ki so predmet proizvodnje, uvoza ali distribucije, se sporočijo nemudoma.

6. Pristojni organi vnesejo informacije, podane v skladu z odstavkom 2 tega člena in členom 132, v zbirko podatkov o proizvodnji in prometu na debelo iz člena 91.

7. Ta člen ne posega v člen 94.

8. Komisija z izvedbenimi akti sprejme ukrepe v zvezi z dobro distribucijsko prakso za učinkovine, ki se uporabljajo kot vhodne snovi v zdravilih za uporabo v veterinarski medicini. Ti izvedbeni akti se sprejmejo v skladu s postopkom pregleda iz člena 145(2).

*Člen 96***Vodenje evidenc**

1. Imetnik dovoljenja za proizvodnjo evidentira naslednje informacije v zvezi z vsemi zdravili za uporabo v veterinarski medicini, ki jih dobavlja:

- (a) datum transakcije;
- (b) ime zdravila za uporabo v veterinarski medicini in, če je ustrezno, številko dovoljenja za promet ter farmacevtsko obliko in jakost, kakor je ustrezno;
- (c) dobavljeno količino;
- (d) ime ali naziv podjetja in stalni naslov ali registrirani kraj poslovanja prejemnika;
- (e) številko serije;
- (f) rok uporabnosti.

**▼B**

2. Evidence iz odstavka 1 so na voljo za inšpekcijske preglede pristojnih organov eno leto po izteku roka uporabnosti serije ali vsaj pet let po evidentiranju, kar je daljše.

*Člen 97***Usposobljena oseba, pristojna za proizvodnjo in sprostitev serije**

1. Imetnik dovoljenja za proizvodnjo ima stalno na voljo storitve, ki jih opravlja vsaj ena usposobljena oseba, ki izpolnjuje pogoje iz tega člena in je odgovorna zlasti za opravljanje dolžnosti, določenih v tem členu.

2. Usposobljena oseba iz odstavka 1 ima univerzitetno diplomo iz ene ali več naslednjih znanstvenih disciplin: farmacija, humana medicina, veterinarska medicina, kemija, farmacevtska kemija in tehnologija ali biologija.

3. Usposobljena oseba iz odstavka 1 mora v enem ali več podjetjih, ki imajo dovoljenje za proizvodnjo, pridobiti vsaj dve leti praktičnih izkušenj na področju zagotavljanja kakovosti zdravil, kvalitativne analize zdravil, kvantitativne analize učinkovin ter preverjanja, ki je potrebno za zagotovitev kakovosti zdravil za uporabo v veterinarski medicini.

Trajanje praktičnega dela iz prvega pododstavka se lahko skrajša za eno leto, če univerzitetni program traja najmanj pet let, ter za eno leto in pol, če univerzitetni program traja najmanj šest let.

4. Imetnik dovoljenja za proizvodnjo, ki je fizična oseba, lahko sam prevzame odgovornost iz odstavka 1, če osebno izpolnjuje pogoje iz odstavkov 2 in 3.

5. Pristojni organ lahko določi ustrezne upravne postopke, da preveri, ali usposobljena oseba iz odstavka 1 izpolnjuje pogoje iz odstavkov 2 in 3.

6. Usposobljena oseba iz odstavka 1 zagotovi, da je vsaka serija zdravil za uporabo v veterinarski medicini proizvedena v skladu z dobro proizvodno prakso in testirana v skladu s pogoji dovoljenja za promet z zdravilom. Ta usposobljena oseba pripravi poročilo o nadzoru v zvezi s tem. Takšna poročila o nadzoru so veljavna po vsej Uniji.

7. Kadar se zdravila za uporabo v veterinarski medicini uvozijo, usposobljena oseba iz odstavka 1 zagotovi, da so bili za vsako uvoženo proizvodno serijo v Uniji opravljeni celoviti kvalitativna in kvantitativna analiza vsaj vseh učinkovin ter vsi ostali testi, potrebni za zagotovitev kakovosti zdravil za uporabo v veterinarski medicini v skladu z zahtevami dovoljenja za promet, in da je proizvedena serija skladna z dobro proizvodno prakso.

**▼B**

8. Usposobljena oseba iz odstavka 1 vodi evidence v zvezi z vsako sproščeno proizvodno serijo. Te evidence se vodijo sproti, po vsaki izvedeni operaciji, in so na voljo pristojnemu organu eno leto po izteku roka uporabnosti serije ali vsaj pet let po evidentiranju, kar je daljše.

9. Kadar se zdravila za uporabo v veterinarski medicini, proizvedena v Uniji, izvozijo in nato znova uvozijo v Unijo iz tretje države, se uporablja odstavek 6.

10. Kadar se zdravila za uporabo v veterinarski medicini uvozijo iz tretjih držav, s katerimi ima Unija sklenjene sporazume glede uporabe standardov dobre proizvodne prakse, ki so vsaj enakovredni tistim iz člena 93(2), in se dokaže, da so bili testi iz odstavka 6 tega člena izvedeni v državi izvoza, lahko usposobljena oseba pripravi poročilo o nadzoru iz odstavka 6 tega člena, ne da bi bili opravljeni testi iz odstavka 7 tega člena, razen če pristojni organ države članice uvoza odloči drugače.

*Člen 98***Potrdila o zdravilih za uporabo v veterinarski medicini**

1. Na zahtevo proizvajalca ali izvoznika zdravil za uporabo v veterinarski medicini ali organov tretje države uvoznice pristojni organ ali Agencija potrdi, da:

- (a) ima proizvajalec dovoljenje za proizvodnjo;
- (b) ima proizvajalec potrdilo o dobri proizvodni praksi iz člena 94 ali
- (c) je bilo za zadevno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini izdano dovoljenje za promet v tej državi članici ali, v primeru zahteve Agenciji, da je bilo izdano centralizirano dovoljenje za promet z zdravilom.

2. Pri izdaji takih potrdil pristojni organ ali Agencija, kakor je ustrezno, upošteva ustrezne prevladujoče upravne dogovore v zvezi z vsebino in obliko takšnih potrdil.

*POGLAVJE VII***DOBAVA IN UPORABA**

## Oddelek 1

**Promet na debelo***Člen 99***Dovoljenja za promet na debelo**

1. Za promet zdravil za uporabo v veterinarski medicini na debelo je potrebno dovoljenje za promet na debelo.

2. Sedež imetnikov dovoljenja za promet na debelo je v Uniji.

**▼B**

3. Dovoljenja za promet na debelo veljajo po vsej Uniji.
4. Države članice se lahko odločijo, da za dobavo manjših količin zdravil za uporabo v veterinarski medicini od enega trgovca na drobno drugemu v isti državi članici dovoljenje za promet na debelo ni potrebno.
5. Z odstopanjem od odstavka 1 imetniku dovoljenja za proizvodnjo ni treba imeti dovoljenja za promet na debelo za uporabo v veterinarski medicini, ki ga zajema dovoljenje za proizvodnjo.
6. Komisija z izvedbenimi akti sprejme ukrepe o dobri distribucijski praksi za zdravila za uporabo v veterinarski medicini. Ti izvedbeni akti se sprejmejo v skladu s postopkom pregleda iz člena 145(2).

*Člen 100***Vloga in postopki za dovoljenje za promet na debelo**

1. Vloga za pridobitev dovoljenja za promet na debelo se predloži pristojnemu organu države članice, kjer se veletrgovec nahaja.
2. Predlagatelj v vlogi dokaže, da so izpolnjene naslednje zahteve:
  - (a) predlagatelj ima na voljo tehnično usposobljeno osebje in zlasti vsaj eno osebo, imenovano za odgovorno osebo, ki izpolnjuje pogoje, določene v nacionalnem pravu;
  - (b) predlagatelj ima primerne in dovolj velike prostore v skladu z zahtevami relevantne države članice za shranjevanje in ravnanje z zdravili za uporabo v veterinarski medicini;
  - (c) predlagatelj ima načrt ukrepov, ki zagotavlja, da se učinkovito izvede kakršen koli umik ali odpoklic s trga, ki ga odredi pristojni organ ali Komisija ali ki se določi v sodelovanju s proizvajalcem ali imetnikom dovoljenja za promet z zadevnim zdravilom za uporabo v veterinarski medicini;
  - (d) predlagatelj ima ustrezen sistem vodenja evidenc, ki zagotavlja izpolnjevanje zahtev iz člena 101;
  - (e) predlagatelj ima izjavo o tem, da izpolnjuje zahteve iz člena 101.
3. Države članice določijo postopke za izdajo, zavrnitev, začasni odvzem, odvzem ali spremembo dovoljenja za promet na debelo.
4. Postopki iz odstavka 3 ne trajajo dlje kot 90 dni z začetkom, če je to ustrezno, od dneva, ko pristojni organ prejme vlogo v skladu z nacionalnim pravom.
5. Pristojni organ predlagatelja:
  - (a) obvesti o rezultatu vrednotenja;

**▼B**

- (b) izda, zavrne ali spremeni dovoljenje za promet na debelo ter
- (c) vnese ustrezne informacije o dovoljenju v zbirko podatkov o proizvodnji in prometu na debelo iz člena 91.

*Člen 101***Obveznosti veletrgovcev**

1. Veletrgovci pridobijo zdravila za uporabo v veterinarski medicini samo pri imetnikih dovoljenja za proizvodnjo ali drugih imetnikih dovoljenja za promet na debelo.
2. Veletrgovec zdravila za uporabo v veterinarski medicini dobavlja samo osebam, ki imajo v državi članici dovoljenje za dejavnosti prometa na drobno v skladu s členom 103(1), drugim veletrgovcem zdravil za uporabo v veterinarski medicini na debelo in drugim osebam ali subjektom v skladu z nacionalnim pravom.
3. Imetnik dovoljenja za promet na debelo ima stalno na voljo vse storitve vsaj ene osebe, odgovorne za promet na debelo.
4. Veletrgovec v okviru svoje odgovornosti zagotovi ustrezno in neprekinjeno dobavo zdravila za uporabo v veterinarski medicini osebam, ki imajo dovoljenje za njegovo dobavo v skladu s členom 103(1), tako da so potrebe po zdravstvenem varstvu živali v relevantni državi članici zadovoljene.
5. Veletrgovec ravna v skladu z dobro distribucijsko prakso za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz člena 99(6).
6. Veletrgovci nemudoma obvestijo pristojni organ in po potrebi imetnika dovoljenja za promet o zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki jih prejmejo ali jim jih ponudijo in za katera ugotovijo ali sumijo, da so ponarejena.
7. Veletrgovec vodi podrobne evidence z vsaj naslednjimi informacijami v zvezi z vsakim nakupom:
  - (a) datum transakcije;
  - (b) ime zdravila za uporabo v veterinarski medicini vključno s farmacevtsko obliko in jakostjo, kakor je ustrezno;
  - (c) številko serije;
  - (d) datum izteka roka uporabnosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini;
  - (e) prejeto ali dobavljeno količino z navedbo velikosti pakiranja in števila pakiranj;

**▼B**

(f) ime ali naslov podjetja in stalni naslov ali registrirani kraj poslovanja dobavitelja v primeru nakupa ali prejemnika v primeru prodaje.

8. Imetnik dovoljenja za promet na debelo vsaj enkrat letno izvede podrobno revizijo zaloge ter primerja evidentirana dohodna in odhodna zdravila za uporabo v veterinarski medicini z zdravili za uporabo v veterinarski medicini, ki so trenutno na zalogi. Vsa odstopanja se evidentirajo. Te evidence so na voljo za inšpekcijske preglede pristojnih organov za obdobje petih let.

*Člen 102***Vzporedni promet z zdravili za uporabo v veterinarski medicini**

1. Za namen vzporednega prometa z zdravili za uporabo v veterinarski medicini veletrgovec zagotovi, da imata zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, ki ga namerava pridobiti iz države članice (v nadaljnjem besedilu: izvorna država članica) in prodajati v drugi državi članici (v nadaljnjem besedilu: namembna država članica), in zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, ki je že odobreno v namembni državi članici, skupno poreklo. Za zdravila za uporabo v veterinarski medicini se šteje, da imajo skupno poreklo, če izpolnjujejo vse naslednje pogoje:

- (a) imajo enako kakovostno in količinsko sestavo učinkovin in pomožnih snovi;
- (b) imajo enako farmacevtsko obliko;
- (c) imajo enake klinične podatke in, če je ustrezno, karenci in
- (d) proizvedel jih je isti proizvajalec ali proizvajalec, ki ima licenco v skladu z isto formulacijo.

2. Zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, pridobljeno iz izvorne države članice, izpolnjuje zahteve glede označevanja in jezika namembne države članice.

3. Pristojni organi določijo upravne postopke za vzporedni promet z zdravili za uporabo v veterinarski medicini in upravne postopke za odobritev vloge za vzporedni promet s takimi zdravili.

4. Pristojni organi namembne države članice v zbirki podatkov zdravil iz člena 55 objavijo seznam zdravil za uporabo v veterinarski medicini, s katerimi poteka vzporedni promet v tej državi članici.

5. Veletrgovec, ki ni imetnik dovoljenja za promet z zdravili, obvesti imetnika dovoljenja za promet in pristojni organ izvorne države članice o tem, da namerava vzporedno trgovati z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini v namembni državi članici.

6. Vsak veletrgovec, ki namerava vzporedno trgovati z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini v namembni državi članici, izpolnjuje vsaj naslednje zahteve:

- (a) predloži izjavo pristojnemu organu v namembni državi članici in sprejme ustrezne ukrepe za zagotovitev, da bo veletrgovec v izvorni državi članici obveščal o kakršnih koli vprašanjih glede farmakovigilance;

**▼B**

- (b) obvesti imetnika dovoljenja za promet z zdravilom v namembni državi članici o zdravilu za uporabo v veterinarski medicini, ki se bo dobavljalo iz izvorne države članice in naj bi se dalo na trg v namembni državi članici, vsaj en mesec pred predložitvijo vloge za vzporedni promet z zadevnim zdravilom za uporabo v veterinarski medicini pristojnemu organu;
- (c) pristojnemu organu namembne države članice predloži pisno izjavo, da je imetnika dovoljenja za promet v namembni državi članici obvestil v skladu s točko (b), skupaj s kopijo tega obvestila;
- (d) ne trguje z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, ki je bilo odpoklicano s trga izvorne države članice ali namembne države članice zaradi kakovosti, varnosti ali učinkovitosti;
- (e) zbira domnevne neželene dogodke in jih sporoča imetniku dovoljenja za promet z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, s katerim se vzporedno trguje.

7. Na seznam iz odstavka 4 se dodajo naslednje informacije v zvezi z vsemi zdravili za uporabo v veterinarski medicini:

- (a) ime zdravila za uporabo v veterinarski medicini;
- (b) učinkovine;
- (c) farmacevtske oblike;
- (d) razvrstitev zdravil za uporabo v veterinarski medicini v namembni državi članici;
- (e) številka dovoljenja za promet z zdravili za uporabo v veterinarski medicini v izvorni državi članici;
- (f) številka dovoljenja za promet z zdravili za uporabo v veterinarski medicini v namembni državi članici;
- (g) ime ali naziv podjetja in stalni naslov ali registrirani kraj poslovanja veletrgovca v izvorni državi članici in veletrgovca v namembni državi članici.

8. Ta člen se ne uporablja za centralno odobrena zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

## O d d e l e k 2

### P r o m e t n a d r o b n o

#### *Člen 103*

#### **Promet zdravil za uporabo v veterinarski medicini na drobno in vodenje evidenc**

1. Pravila o prometu zdravil za uporabo v veterinarski medicini na drobno se določijo z nacionalnim pravom, razen če je v tej uredbi določeno drugače.

2. Brez poseganja v člen 99(4) trgovci na drobno z zdravili za uporabo v veterinarski medicini pridobijo ta zdravila samo od imetnikov dovoljenja za promet z zdravili na debelo.

3. Trgovci na drobno z zdravili za uporabo v veterinarski medicini vodijo podrobne evidences z naslednjimi informacijami v zvezi z vsako transakcijo zdravil za uporabo v veterinarski medicini, za katera je v skladu s členom 34 potreben veterinarski recept:

**▼ B**

- (a) datumom transakcije;
- (b) imenom zdravila za uporabo v veterinarski medicini, vključno s farmacevtsko obliko in jakostjo, kakor je ustrezno;
- (c) številko serije;
- (d) prejeta ali dobavljena količino;
- (e) imenom ali nazivom podjetja in stalnim naslovom ali registriranim krajem poslovanja dobavitelja v primeru nakupa ali prejemnika v primeru prodaje;
- (f) imenom in kontaktnimi podatki veterinarja, ki izdaja recept, ter, kadar je ustrezno, kopijo veterinarskega recepta.
- (g) številko dovoljenja za promet z zdravili.

4. Kadar države članice menijo, da je to potrebno, lahko od trgovcev na drobno zahtevajo, da hranijo podrobne evidence o vsaki transakciji z zdravili za uporabo v veterinarski medicini, za katera ni potreben veterinarski recept.

5. Trговец na drobno vsaj enkrat letno izvede podrobno revizijo zaloge ter primerja evidentirana dohodna in odhodna zdravila za uporabo v veterinarski medicini z zdravili za uporabo v veterinarski medicini, ki so trenutno na zalogi. Vsa odstopanja se evidentirajo. Rezultati podrobnih revizij in evidence iz odstavka 3 tega člena so na voljo za inšpekcijske preglede pristojnih organov v skladu s členom 123 za obdobje petih let.

6. Države članice lahko zaradi zaščite javnega zdravja in zdravja živali ali okolja določijo utemeljene in nediskriminatorne pogoje za promet na drobno z zdravili za uporabo v veterinarski medicini na njihovem ozemlju, če so ti pogoji v skladu s pravom Unije.

*Člen 104***Promet z zdravili za uporabo v veterinarski medicini na drobno na daljavo**

1. Osebe, ki jim je v skladu s členom 103(1) te uredbe dovoljeno dobavljati zdravila za uporabo v veterinarski medicini, lahko tovrstna zdravila ponujajo prek storitev informacijske družbe v smislu Direktive (EU) 2015/1535 Evropskega parlamenta in Sveta<sup>(7)</sup> fizičnim ali pravnim osebam, ki imajo sedež v Uniji, pod pogojem, da za ta zdravila za uporabo v veterinarski medicini v skladu s členom 34 te uredbe ni potreben veterinarski recept in da so v skladu s to uredbo in veljavnim pravom namembne države članice, v kateri so v prometu na drobno.

<sup>(7)</sup> Direktiva (EU) 2015/1535 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 9. septembra 2015 o določitvi postopka za zbiranje informacij na področju tehničnih predpisov in pravil za storitve informacijske družbe (UL L 241, 17.9.2015, str. 1).



**▼B**

2. Z odstopanjem od odstavka 1 tega člena lahko države članice dovolijo osebam, ki jim je dovoljeno dobavljati zdravila za uporabo v veterinarski medicini v skladu s členom 103(1), da ponujajo zdravila za uporabo v veterinarski medicini, za katera je v skladu s členom 34 potreben veterinarski recept, prek storitev informacijske družbe pod pogojem, da je država članica zagotovila varen sistem za takšno dobavo. Takšno dovoljenje se izda le osebam s sedežem na njihovem ozemlju, dobava pa se izvaja le na ozemlju te države članice.

3. Država članica iz odstavka 2 zagotovi, da se sprejmejo prilagojeni ukrepi za zagotovitev, da se pri dobavi prek storitev informacijske družbe spoštujejo zahteve v zvezi z izdajanjem veterinarskih receptov, in obvesti Komisijo in druge države članice, če uporablja odstopanje iz odstavka 2, po potrebi pa tudi sodeluje s Komisijo in drugimi državami članicami, da se preprečijo kakršne koli nenamerne posledice take dobave. Države članice določijo pravila o ustreznih kaznih, da se zagotovi spoštovanje sprejetih nacionalnih pravil, vključno s pravili o preklicu takih dovoljenj.

4. Pristojni organ države članice, v kateri ima trgovec na drobno sedež, izvaja nadzor iz člena 123 nad osebami in dejavnostmi iz odstavkov 1 in 2 tega člena.

5. Poleg zahtev glede informacij iz člena 6 Direktive 2000/31/ES Evropskega parlamenta in Sveta <sup>(8)</sup> trgovci na drobno, ki ponujajo zdravila za uporabo v veterinarski medicini prek storitev informacijske družbe, zagotovijo vsaj naslednje informacije:

- (a) kontaktne podatke pristojnega organa države članice, v kateri ima trgovec na drobno, ki ponuja zdravila za uporabo v veterinarski medicini, svoj sedež;
- (b) hiperpovezavo do spletnega mesta države članice sedeža, vzpostavljenega v skladu z odstavkom 8 tega člena;
- (c) skupni logotip, oblikovan v skladu z odstavkom 6 tega člena, ki je jasno prikazan na vseh straneh spletnega mesta, ki se nanaša na ponudbo zdravil za uporabo v veterinarski medicini za promet na daljavo, in vsebuje hiperpovezavo do vnosa trgovca na drobno na seznamu dovoljenih trgovcev na drobno iz točke (c) odstavka 8 tega člena.

6. Komisija določi skupni logotip v skladu z odstavkom 7, ki je prepoznaven po vsej Uniji, hkrati pa se omogoči tudi identifikacija države članice, v kateri ima sedež oseba, ki ponuja zdravila za uporabo v veterinarski medicini za promet na daljavo. Logotip je jasno prikazan na spletnih mestih, kjer se ponujajo zdravila za uporabo v veterinarski medicini za promet na daljavo.

7. Komisija z izvedbenimi akti sprejme zasnovo skupnega logotipa iz odstavka 6 tega člena. Ti izvedbeni akti se sprejmejo v skladu s postopkom pregleda iz člena 145(2).

<sup>(8)</sup> Direktiva 2000/31/ES Evropskega Parlamenta in Sveta z dne 8. junija 2000 o nekaterih pravnih vidikih storitev informacijske družbe, zlasti elektronskega poslovanja na notranjem trgu (Direktiva o elektronskem poslovanju) (UL L 178, 17.7.2000, str. 1).

**▼B**

8. Vsaka država članica vzpostavi spletno mesto v zvezi s prodajo zdravil za uporabo v veterinarski medicini na daljavo, ki vsebuje vsaj naslednje informacije:

- (a) informacije o nacionalnem pravu, ki se uporablja za ponujanje zdravil za uporabo v veterinarski medicini za promet na daljavo prek storitev informacijske družbe v skladu z odstavkoma 1 in 2, vključno z informacijami o tem, da lahko med državami članicami obstajajo razlike v razvrščanju zdravil za uporabo v veterinarski medicini glede na to, kako so pridobljena;
- (b) informacije o skupnem logotipu;
- (c) seznam trgovcev na drobno s sedežem v državi članici, ki jim je dovoljeno ponujati zdravila za uporabo v veterinarski medicini za promet na daljavo prek storitev informacijske družbe v skladu z odstavkoma 1 in 2, ter tudi spletne naslove navedenih trgovcev na drobno.

9. Agencija vzpostavi spletno mesto, ki zagotavlja informacije o skupnem logotipu. Na spletnem mestu Agencije je izrecno navedeno, da spletna mesta držav članic vsebujejo informacije o osebah, ki jim je dovoljeno ponujati zdravila za uporabo v veterinarski medicini za promet na daljavo prek storitev informacijske družbe v relevantni državi članici.

10. Države članice lahko postavijo pogoje za promet na drobno zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki se ponujajo za promet na daljavo prek storitev informacijske družbe na njihovem ozemlju, ki so upravičeni na podlagi varovanja javnega zdravja.

11. Spletna mesta, ki jih vzpostavijo države članice, vsebujejo hiperpovezavo do spletnega mesta Agencije, vzpostavljenega v skladu z odstavkom 9.

### *Člen 105*

#### **Veterinarski recepti**

1. Veterinarski recept za protimikrobna zdravila za metafilakso se izda samo po tem, ko je veterinar postavil diagnozo nalezljive bolezni.

2. Veterinar je zmožen utemeljiti veterinarski recept za protimikrobna zdravila, zlasti za metafilakso in profilakso.

3. Veterinarski recept se izda samo po kliničnem pregledu ali kakršni koli drugi ustrezni oceni zdravstvenega stanja živali ali skupine živali, ki jo opravi veterinar.

4. Z odstopanjem od točke (33) člena 4 in odstavka 3 tega člena lahko država članica dovoli, da veterinarski recept izda strokovna oseba, ki ni veterinar, in je za to usposobljena v skladu z veljavnim nacionalnim pravom ob začetku veljavnosti te uredbe. Taki recepti so veljavni le v tej državi članici in ne vključujejo predpisovanja protimikrobnih zdravil in vseh drugih zdravil za uporabo v veterinarski medicini, za katera je potrebna diagnoza veterinarja.

Za veterinarske recepte, ki jih izda strokovna oseba, ki ni veterinar, se smiselno uporabljajo odstavki 5, 6, 8, 9 in 11 tega člena.

**▼B**

5. Veterinarski recept zajema vsaj naslednje elemente:
  - (a) identifikacijo živali ali skupine živali, ki se zdravi;
  - (b) polno ime in kontaktne podatke lastnika ali imetnika živali;
  - (c) datum izdaje;
  - (d) polno ime in kontaktne podatke veterinarja, vključno s poklicno številko, če je na voljo;
  - (e) podpis ali enakovredno elektronsko identifikacijo veterinarja;
  - (f) ime predpisanega zdravila, vključno z njegovimi učinkovinami;
  - (g) farmacevtsko obliko in jakost;
  - (h) predpisano količino ali število pakiranj, vključno z velikostjo pakiranj;
  - (i) režim odmerjanja;
  - (j) za živalske vrste za proizvodnjo hrane, karenco, tudi če je nič;
  - (k) vsa opozorila, ki so potrebna za zagotovitev pravilne uporabe, vključno za zagotovitev preudarne rabe protimikrobnih snovi, kjer je ustrezno;
  - (l) če se zdravilo predpiše v skladu s členi 112, 113 in 114, izjavo o tem;
  - (m) če se zdravilo predpiše v skladu s členom 107(3) in (4), izjavo o tem.
6. Predpisana količina zdravil se omeji na količino, ki je potrebna za zadevno zdravljenje ali terapijo. Protimikrobna zdravila za metafilakso ali profilakso se predpišejo le za omejeno obdobje, dokler je prisotno tveganje.
7. Veterinarski recepti, izdani v skladu z odstavkom 3, so priznani po vsej Uniji.
8. Komisija lahko z izvedbenimi akti določi vzorec obrazca za zahteve iz odstavka 5 tega člena, ki je na voljo tudi v elektronski obliki. Ti izvedbeni akti se sprejmejo v skladu s postopkom pregleda iz člena 145(2).
9. Predpisana zdravila za uporabo v veterinarski medicini se izdajo v skladu z veljavnim nacionalnim pravom.
10. Veterinarski recept za protimikrobna zdravila velja pet dni od datuma izdaje.
11. Poleg zahtev, določenih v tem členu, lahko države članice določijo pravila o vodenju evidenc za veterinarje pri izdajanju veterinarskih receptov.

**▼B**

12. Ne glede na člen 34 lahko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, za katerega je v skladu z navedenim členom potreben veterinarski recept, daje veterinar sam brez veterinarskega recepta, razen če je v veljavnem nacionalnem pravu določeno drugače. Veterinar o takšnem svojem dajanju zdravila brez recepta vodi evidenco v skladu z veljavnim nacionalnim pravom.

**Oddelek 3****Uporaba***Člen 106***Uporaba zdravil**

1. Zdravila za uporabo v veterinarski medicini se uporabljajo v skladu s pogoji dovoljenja za promet.
2. Uporaba zdravil za uporabo v veterinarski medicini v skladu s tem oddelkom ne posega v člena 46 in 47 Uredbe (EU) 2016/429.
3. Države članice lahko določijo vse postopke, ki se jim zdijo potrebni za izvajanje členov 110 do 114 in 116.
4. Države članice lahko, če je to ustrezno utemeljeno, odločijo, da zdravilo za uporabo v veterinarski medicini lahko daje samo veterinar.
5. Inaktivirana imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz člena 2(3) se uporabljajo za živali iz navedenega člena samo v izjemnih okoliščinah v skladu z veterinarskim receptom in če ni imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini za ciljno živalsko vrsto in indikacije.
6. Komisija sprejme delegirane akte v skladu s členom 147, da po potrebi dopolni ta člen, ki določajo pravila o ustreznih ukrepih za zagotovitev učinkovite in varne uporabe zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki so odobrena in predpisana za oralno uporabo po poti, ki ni medicirana krma, kot je mešanje vode za pitje z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini ali ročno mešanje zdravil za uporabo v veterinarski medicini v krmo, ki jih živalim za proizvodnjo hrane daje v krmo njihov imetnik. Komisija pri sprejemanju teh delegiranih aktov upošteva znanstveni nasvet Agencije.

*Člen 107***Uporaba protimikrobnih zdravil za uporabo v veterinarski medicini**

1. Protimikrobna zdravila se ne uporabljajo rutinsko niti se ne uporabljajo kot nadomestilo za slabo higieno, neustrezno rejo živali ali slabo upravljanje kmetijskih gospodarstev.
2. Protimikrobna zdravila se ne uporabljajo pri živalih z namenom spodbujanja rasti niti za povečanje donosa.

**▼B**

3. Protimikrobna zdravila se ne uporabljajo za profilakso, razen v izjemnih primerih, ko se dajo posamezni živali ali omejenemu številu živali, kadar je tveganje za okužbo ali nalezljivo bolezen zelo veliko in je verjetno, da bodo posledice resne.

V takih primerih je uporaba protimikrobnih zdravil za profilakso omejena na dajanje zdravila samo posamezni živali pod pogoji, določenimi v prvem pododstavku.

4. Protimikrobna zdravila se uporabljajo za metafilakso le, kadar je tveganje za širjenje okužbe ali nalezljive bolezni v skupini živali visoko in kadar ni na voljo drugih ustreznih možnosti. Države članice lahko zagotovijo smernice v zvezi s takimi drugimi ustreznimi možnostmi in dejavno podprejo razvoj in uporabo smernic, ki spodbujajo razumevanje dejavnikov tveganja, povezanih z metafilakso, in vključujejo merila za njeno izvajanje.

5. Zdravila, ki vsebujejo določene protimikrobne snovi iz člena 37(5), se ne uporabljajo v skladu s členi 112, 113 in 114.

6. Komisija lahko z izvedbenimi akti in ob upoštevanju znanstvenega mnenja Agencije določi seznam protimikrobnih snovi, ki:

- (a) se ne uporabljajo v skladu s členi 112, 113 in 114 ali
- (b) se ne uporabljajo v skladu s členi 112, 113 in 114 pod določenimi pogoji.

Pri sprejemanju teh izvedbenih aktov Komisija upošteva naslednja merila:

- (a) tveganja za zdravje živali ali javno zdravje, če se protimikrobna snov uporablja v skladu s členi 112, 113 in 114;
- (b) tveganja za zdravje živali ali javno zdravje, če se razvije mikrobna odpornost;
- (c) razpoložljivost drugih zdravljenj za živali;
- (d) razpoložljivost drugih protimikrobnih zdravljenj za ljudi;
- (e) vpliv na akvakulturo in gojenje, če se obolele živali ne zdravi.

Ti izvedbeni akti se sprejmejo v skladu s postopkom pregleda iz člena 145(2).

7. Država članica lahko na svojem ozemlju dodatno omeji ali prepove uporabo nekaterih protimikrobnih snovi pri živalih, če je dajanje takih protimikrobnih snovi živalim v nasprotju z izvajanjem nacionalne politike o preudarni rabi protimikrobnih snovi.

8. Ukrepi, ki jih države članice sprejmejo na podlagi odstavka 7, so sorazmerni in upravičeni.

9. Država članica obvesti Komisijo o vseh ukrepih, ki jih je sprejela na podlagi odstavka 7.

**▼B***Člen 108***Vodenje evidenc s strani lastnikov in imetnikov živali za proizvodnjo živil**

1. Lastniki ali, kadar živali ne redijo sami, imetniki živali za proizvodnjo hrane vodijo evidence o zdravlilih, ki jih uporabljajo, ter, če je to ustrezno, hranijo kopijo veterinarskega recepta.

2. Evidence iz odstavka 1 vključujejo:

(a) datum, ko se zdravilo prvič da živalim;

(b) ime zdravila;

(c) količina danega zdravila;

(d) ime ali naziv podjetja in stalni naslov ali registrirani kraj poslovanja dobavitelja;

(e) dokazilo o nakupu zdravila, ki ga uporabljajo;

(f) identifikacijo zdravljenih živali ali skupine živali;

(g) ime in kontaktne podatke veterinarja, ki je izdal recept, če je ustrezno;

(h) karenci, tudi če je nič;

(i) trajanje zdravljenja;

3. Če so informacije, ki jih je treba evidentirati v skladu z odstavkom 2 tega člena, že na voljo na kopiji veterinarskega recepta, v evidenci, ki se hrani na kmetijskem gospodarstvu, ali za enoprste kopitarje v enotnem identifikacijskem dokumentu za celotno življenjsko dobo iz člena 8(4), jih ni treba posebej evidentirati.

4. Države članice lahko določijo dodatne zahteve za vodenje evidenc s strani lastnikov in imetnikov živali za proizvodnjo živil.

5. Informacije iz teh evidenc so na voljo za inšpekcijske preglede pristojnih organov v skladu s členom 123 vsaj za obdobje petih let.

*Člen 109***Obveznost vodenja evidenc za enoprste kopitarje**

1. Komisija sprejme delegirane akte v skladu s členom 147 za dopolnitev te uredbe glede vsebine in oblike informacij, potrebnih za uporabo členov 112(4) in 115(5) in ki jih mora vsebovati enotni identifikacijski dokument za celotno življenjsko dobo iz člena 8(4).

2. Komisija z izvedbenimi akti določi obrazce za vnos informacij, potrebnih za uporabo členov 112(4) in 115(5) in ki jih mora vsebovati enotni identifikacijski dokument za celotno življenjsko dobo iz člena 8(4). Ti izvedbeni akti se sprejmejo v skladu s postopkom pregleda iz člena 145(2).

**▼B***Člen 110***Uporaba imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini**

1. Pristojni organi v skladu z veljavnim nacionalnim pravom lahko prepovejo proizvodnjo, uvoz, distribucijo, posedovanje, prodajo, dobavo ali uporabo imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini na svojem ozemlju ali na njegovem delu, če je izpolnjen vsaj eden od naslednjih pogojev:

- (a) dajanje zdravila živalim lahko ovira izvajanje nacionalnega programa za diagnosticiranje, nadzor in izkoreninjenje živalske bolezni;
- (b) dajanje zdravila živalim lahko povzroči težave pri potrjevanju odsotnosti bolezni pri živih živalih ali kontaminacijo v živilih ali drugih proizvodih iz zdravljenih živali;
- (c) sevi povzročiteljev bolezni, za katero je namenjeno zdravilo za vzpostavljanje imunosti, so na zadevnem območju v veliki meri odsotni v smislu geografske razširjenosti.

2. Z odstopanjem od člena 106(1) te uredbe in če ni zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz člena 116 te uredbe, lahko pristojni organ v primeru izbruha bolezni s seznama iz člena 5 Uredbe (EU) 2016/429 ali porajajoče se bolezni iz člena 6 navedene uredbe dovoli uporabo imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki ni odobreno v Uniji.

3. Z odstopanjem od člena 106(1) te uredbe, kadar je bilo imunološko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini odobreno, vendar v Uniji ni več na voljo, lahko pristojni organ v interesu zdravja živali ter dobrobiti in javnega zdravja za bolezen, ki ni navedena v členu 5 ali 6 Uredbe (EU) 2016/429, vendar je že prisotna v Uniji, dovoli uporabo imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki ni odobreno v Uniji, za vsak primer posebej.

4. Pristojni organi brez odlašanja obvestijo Komisijo o uporabi odstavkov 1, 2 in 3 in obenem podajo informacije o pogojih, določenih za izvajanje navedenih odstavkov.

5. Če se žival izvozi v tretjo državo in zato zanjo veljajo posebni obvezujoči zdravstveni predpisi te tretje države, lahko pristojni organ samo za zadevno žival dovoli uporabo imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki nima dovoljenja za promet v relevantni državi članici, vendar je njegova uporaba dovoljena v tretji državi, v katero se žival izvozi.

*Člen 111***Uporaba zdravil za uporabo v veterinarski medicini pri veterinarjih, ki opravljajo storitve v drugih državah članicah**

1. Veterinar, ki opravlja storitve v državi članici, ki ni država članica, v kateri ima sedež (v nadaljnjem besedilu: država članica gostiteljica), lahko poseduje in daje zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki

**▼B**

niso odobrena v državi članici gostiteljici, živalim ali skupinam živali, ki so v njegovi oskrbi, v količini, ki ne presega količine, potrebne za zdravljenje, ki ga je predpisal veterinar, če so izpolnjeni naslednji pogoji:

- (a) pristojni organi države članice, v kateri ima veterinar sedež, ali Komisija so izdali dovoljenje za promet z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, ki se daje živalim;
- (b) veterinar prevaža zadevna zdravila za uporabo v veterinarski medicini v njihovem originalnem pakiranju;
- (c) veterinar upošteva dobro veterinarsko prakso, ki se uporablja v državi članici gostiteljici;
- (d) veterinar določi karenco, določeno na označevanju ali v navodilih za uporabo zdravila za uporabo v veterinarski medicini;
- (e) veterinar lastniku ali imetniku živali, ki se zdravi v državi članici gostiteljici, ne proda nobenega zdravila za uporabo v veterinarski medicini na drobno, razen če je to dovoljeno v skladu s pravili države članice gostiteljice.

2. Odstavek 1 se ne uporablja za imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini, razen za toksine in serume.

### *Člen 112*

#### **Uporaba zdravil, ki ni zajeta v pogojih dovoljenja za promet, pri živalskih vrstah, ki niso namenjene proizvodnji živil**

1. Kadar v državi članici ni nobenega odobrenega zdravila za uporabo v veterinarski medicini za indikacijo, ki se nanaša na živalske vrste, ki niso namenjene proizvodnji živil, lahko odgovorni veterinar z odstopanjem od člena 106(1) na svojo neposredno osebno odgovornost in zlasti, da bi preprečil nesprejemljivo trpljenje živali, zadevno žival izjemoma zdravi z naslednjim zdravilom:

- (a) zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, ki je v skladu s to uredbo odobreno v relevantni državi članici ali drugi državi članici za uporabo pri isti ali drugi živalski vrsti za isto ali drugo indikacijo;
- (b) če ni na voljo nobenega zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz točke (a) tega odstavka, z zdravilom za uporabo v humani medicini, ki je odobreno v skladu z Direktivo 2001/83/ES ali Uredbo (ES) št. 726/2004;
- (c) če ni na voljo nobenega zdravila iz točke (a) ali (b) tega odstavka, z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, ki ga veterinar pripravi ex tempore v skladu s pogoji veterinarskega recepta.



**▼B**

2. Razen v zvezi z imunološkimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini, če ni na voljo nobenega zdravila iz odstavka 1, lahko pristojni veterinar na svojo neposredno odgovornost in zlasti, da se prepreči nesprejemljivo trpljenje živali, izjemoma zdravi žival, ki ni namenjena za proizvodnjo živil, z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, ki ima dovoljenje za promet v tretji državi za iste živalske vrste in isto indikacijo.
3. Veterinar lahko daje zdravilo osebno ali v okviru svoje odgovornosti in v skladu z nacionalnimi določbami dovoli drugi osebi, da to stori.
4. Ta člen se uporablja tudi za veterinarsko zdravljenje živali iz vrste enoprstih kopitarjev, pod pogojem, da je navedeno, da je v enotnem identifikacijskem dokumentu za celotno življenjsko dobo živali iz člena 8(4) navedeno, da ni namenjena za zakol za prehrano ljudi.
5. Ta člen se uporablja tudi, kadar odobreno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ni na voljo v relevantni državi članici.

*Člen 113***Uporaba zdravil, ki ni vključena v pogojih dovoljenja za promet, pri kopenskih živalskih vrstah za proizvodnjo živil**

1. Kadar v državi članici ni nobenega odobrenega zdravila za uporabo v veterinarski medicini za indikacijo, ki se nanaša na kopenske živalske vrste za proizvodnjo živil, lahko odgovorni veterinar z odstopanjem od člena 106(1) na svojo neposredno osebno odgovornost in zlasti, da bi preprečil nesprejemljivo trpljenje živali, zadevno žival izjemoma zdravi z naslednjim zdravilom:
  - (a) z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, ki je v skladu s to uredbo odobreno v relevantni državi članici ali drugi državi članici za uporabo pri isti ali drugi kopenski živalski vrsti za proizvodnjo živil za isto ali drugo indikacijo;
  - (b) če ni na voljo nobenega zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz točke (a) tega odstavka, z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, ki je v skladu s to uredbo odobreno v relevantni državi članici za uporabo pri živalski vrsti, ki ni namenjena za proizvodnjo živil, za isto indikacijo;
  - (c) če ni na voljo nobenega zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz točke (a) ali (b) tega odstavka, z zdravilom za uporabo v humani medicini, ki je odobreno v skladu z Direktivo 2001/83/ES ali Uredbo (ES) št. 726/2004, ali
  - (d) če ni na voljo nobenega zdravila iz točke (a), (b) ali (c) tega odstavka, z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, ki ga v skladu s pogoji veterinarskega recepta za vsak primer posebej pripravi veterinar.
2. Razen v zvezi z imunološkimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini, kadar ni na voljo nobenega zdravila iz odstavka 1, lahko pristojni veterinar na svojo neposredno odgovornost in zlasti da se prepreči nesprejemljivo trpljenje živali, izjemoma zdravi kopenske živali za proizvodnjo živil, z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, ki ima dovoljenje za promet v tretji državi za isto živalsko vrsto in isto indikacijo.

**▼B**

3. Veterinar lahko daje zdravilo osebno ali na lastno odgovornost in v skladu z nacionalnimi določbami dovoli drugi osebi, da to stori.
4. Farmakološke učinkovine v zdravilu, ki se uporablja v skladu z odstavkoma 1 in 2 tega člena, so dovoljene v skladu z Uredbo (ES) št. 470/2009 in morebitnimi akti, sprejetimi na podlagi te uredbe.
5. Ta člen se uporablja tudi, kadar zdravilo za uporabo v veterinarski medicini z dovoljenjem za promet ni na voljo v relevantni državi članici.

*Člen 114***Uporaba zdravil pri vodnih vrstah za proizvodnjo živil**

1. Kadar v državi članici ni nobenega odobrenega zdravila za uporabo v veterinarski medicini za indikacije pri vodnih vrstah za proizvodnjo živil, lahko odgovorni veterinar z odstopanjem od člena 106(1) na svojo neposredno osebno odgovornost in zlasti, da bi preprečil nesprejemljivo trpljenje živali, zadevno žival zdravi z naslednjim zdravilom:

- (a) z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, ki je v skladu s to uredbo odobreno v relevantni državi članici ali drugi državi članici za uporabo pri isti ali drugi vodni vrsti za proizvodnjo živil za isto ali drugo indikacijo;
- (b) če ni na voljo nobenega zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz točke (a) tega odstavka, z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, ki je v skladu s to uredbo odobreno v relevantni državi članici ali drugi državi članici za uporabo pri isti ali drugi kopenski vrsti za proizvodnjo živil in ki vsebuje snov s seznama, pripravljene v skladu z odstavkom 3;
- (c) če ni na voljo nobenega zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz točke (a) ali (b) tega odstavka, z zdravilom za uporabo v humani medicini, ki je odobreno v skladu z Direktivo 2001/83/ES ali Uredbo (ES) št. 726/2004 in ki vsebuje snovi s seznama, pripravljene v skladu z odstavkom 3 tega člena, ali
- (d) če ni na voljo nobenega zdravila iz točke (a), (b) ali (c) tega odstavka, z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, ki ga v skladu s pogoji veterinarskega recepta pripravi veterinar.

2. Z odstopanjem od točk (b) in (c) odstavka 1 in dokler ni pripravljen seznam iz odstavka 3, lahko pristojni veterinar v okviru svoje neposredne osebne odgovornosti in predvsem, da prepreči nesprejemljivo trpljenje, vodne vrste za proizvodnjo živil na določeni posesti izjemoma zdravi z naslednjim zdravilom:

- (a) zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, ki je odobreno v skladu s to uredbo v relevantni državi članici ali v drugi državi članici za uporabo pri kopenski živalski vrsti za proizvodnjo živil;
- (b) če ni na voljo nobenega zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz točke (a) tega odstavka, z zdravilom za uporabo v humani medicini, ki je odobreno v skladu z Direktivo 2001/83/ES ali Uredbo (ES) št. 726/2004.

**▼B**

3. Komisija z izvedbenimi akti najpozneje v petih letih od 28. januarja 2022 vzpostavi seznam snovi, ki se uporabljajo v zdravilih za uporabo v veterinarski medicini za kopenske živalske vrste za proizvodnjo živil z dovoljenjem za promet v Uniji, ali snovi, ki jih vsebuje zdravilo za uporabo v humani medicini z dovoljenjem za promet v Uniji v skladu z Direktivo 2001/83/ES ali Uredbo (ES) št. 726/2004, ki jih je mogoče uporabiti pri vodnih vrstah za proizvodnjo živil v skladu z odstavkom 1 tega člena. Ti izvedbeni akti se sprejmejo v skladu s postopkom pregleda iz člena 145(2).

Komisija pri sprejemanju teh izvedbenih aktov upošteva naslednja merila:

- (a) tveganja za okolje, če se vodne vrste za proizvodnjo živil zdravijo s temi snovmi;
- (b) vpliv na zdravje živali in javno zdravje, če prizadete vodne vrste za proizvodnjo živil ne morejo prejeti protimikrobnih snovi, ki so na seznamu v skladu s členom 107(6);
- (c) razpoložljivost ali pomanjkanje drugih zdravil, zdravljenj ali ukrepov za preprečevanje ali zdravljenje boleznih ali nekaterih bolezenskih stanj pri vodnih vrstah za proizvodnjo živil.

4. Razen v zvezi z imunološkimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini, če ni na voljo zdravil iz odstavkov 1 in 2, lahko pristojni veterinar v okviru svoje neposredne osebne pristojnosti in zlasti da se prepriča nesprejemljivo trpljenje živali, izjemoma zdravi vodno vrsto za proizvodnjo živil z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, odobrenim v tretji državi za isto vrsto in isto indikacijo.

5. Veterinar lahko zdravilo da osebno ali dovoli drugi osebi, da to stori v okviru veterinarjeve odgovornosti in v skladu z nacionalnimi določbami.

6. Farmakološke učinkovine, ki so prisotne v zdravilu, uporabljenem v skladu z odstavki 1, 2 in 4 tega člena, so dovoljene v skladu z Uredbo (ES) št. 470/2009 in z vsemi akti, sprejetimi na njeni podlagi.

7. Ta člen se uporablja tudi, kadar odobreno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ni na voljo v relevantni državi članici.

#### *Člen 115*

#### **Karenca za zdravila, katerih uporaba pri živalskih vrstah za proizvodnjo živil ni vključena v pogojih dovoljenja za promet**

1. Karenco za namene členov 113 in 114, razen če je karenca za uporabljeno zdravilo za zadevne živalske vrste določena v njegovem povzetku glavnih značilnosti, določi veterinar v skladu z naslednjimi merili:

- (a) za meso in drobovino sesalcev, ptic in gojenih divjih ptic za proizvodnjo živil karenca ne znaša manj kot:

**▼B**

- (i) najdaljša karencja iz povzetka glavnih značilnosti zdravila za meso in drobovino, pomnožena s faktorjem 1,5;
  - (ii) 28 dni, če zdravilo ni odobreno za živali za proizvodnjo živil;
  - (iii) en dan, če ima zdravilo karencjo nič dni in se uporablja na drugi živalski družini kot tisti, za katero ima dovoljenje;
- (b) za mleko živali, katerih mleko je namenjeno za prehrano ljudi, karencja ne znaša manj kot:
- (i) najdaljša karencja za mleko iz povzetka glavnih značilnosti zdravila za katero koli živalsko vrsto, pomnožena s faktorjem 1,5;
  - (ii) sedem dni, če zdravilo ni odobreno za živali, katerih mleko je namenjeno za prehrano ljudi;
  - (iii) en dan, če ima zdravilo karencjo nič;
- (c) za jajca živali, katerih jajca so namenjena za prehrano ljudi, karencja ne znaša manj kot:
- (i) najdaljša karencja za jajca iz povzetka glavnih značilnosti zdravila za živalske vrste za proizvodnjo jajc, pomnožena s faktorjem 1,5;
  - (ii) 10 dni, če zdravilo ni odobreno za živali, katerih jajca so namenjena za prehrano ljudi;
- (d) za vodne vrste, katerih meso je namenjeno za prehrano ljudi, karencja ne znaša manj kot:
- (i) najdaljša karencja iz povzetka glavnih značilnosti zdravila za katero koli vodno vrsto, pomnožena s faktorjem 1,5 in izražena s „stopinjskimi dnevi“;
  - (ii) če je zdravilo odobreno za kopenske živalske vrste za proizvodnjo živil, najdaljša karencja iz povzetka glavnih značilnosti zdravila za katero koli živalsko vrsto za proizvodnjo živil, pomnožena s faktorjem 50 in izražena v stopinjskih dneh, vendar ne več kot 500 stopinjskih dni;
  - (iii) 500 stopinjskih dni, če zdravilo ni odobreno za živalske vrste za proizvodnjo živil;
  - (iv) 25 stopinjskih dni, če je najdaljša karencja za katero koli živalsko vrsto nič.

**▼B**

2. Če rezultat izračuna karence v skladu s točkami (a)(i), (b)(i), (c)(i), (d)(i) in (ii) odstavka 1 ni celo število dni, se karenci zaokroži navzgor na najbližje število dni.
  
3. Na Komisijo se prenese pooblastilo za sprejemanje delegiranih aktov v skladu s členom 147, da spremeni ta člen s spremembo pravil iz odstavkov 1 in 4 tega člena na podlagi novih znanstvenih dokazov.
  
4. Za čebele veterinar določi ustrezno karenci tako, da oceni specifični položaj posameznega panja za vsak primer posebej in zlasti tveganje ostankov v medu ali v drugih živilih, ki se pridobijo iz panjev in so namenjeni za prehrano ljudi.
  
5. Z odstopanjem od člena 113(1) in (4) Komisija z izvedbenimi akti določi seznam snovi, ki so bistvenega pomena za zdravljenje enoprstih kopitarjev ali pomenijo dodano klinično korist v primerjavi z drugimi možnostmi zdravljenja enoprstih kopitarjev in za katere karenci v primeru enoprstih kopitarjev znaša šest mesecev. Ti izvedbeni akti se sprejmejo v skladu s postopkom pregleda iz člena 145(2).

*Člen 116***Zdravstveno stanje**

Z odstopanjem od člena 106(1) pristojni organ na svojem ozemlju lahko dovoli uporabo zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki v navedeni državi članici niso odobrena, kadar je to potrebno zaradi zdravstvenega stanja živali ali javnega zdravja in je dajanje v promet navedenih zdravil za uporabo v veterinarski medicini odobreno v drugi državi članici.

*Člen 117***Zbiranje in odstranjevanje odpadkov zdravil za uporabo v veterinarski medicini**

Države članice zagotovijo ustrezne sisteme zbiranja in odstranjevanje odpadkov zdravil za uporabo v veterinarski medicini.

*Člen 118***Živali ali proizvodi živalskega izvora, uvoženi v Unijo**

1. Člen 107(2) se smiselno uporablja za izvajalce iz tretjih držav, ki ne smejo uporabljati določenih protimikrobnih snovi iz člena 37(5), če je to smiselno za živali ali proizvode živalskega izvora, uvožene iz teh tretjih držav v Unijo.
  
2. Komisija sprejme delegirane akte v skladu s členom 147, da ta člen dopolni z določitvijo potrebnih natančnih pravil o uporabi odstavka 1 tega člena.



#### Oddelek 4

### Oglaševanje

#### Člen 119

#### Oglaševanje zdravil za uporabo v veterinarski medicini

1. Samo zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki so odobrena ali registrirana v državi članici, se lahko oglašujejo v tej državi članici, razen če pristojni organ odloči drugače v skladu z veljavnim nacionalnim pravom.
2. Iz oglaševanja zdravila za uporabo v veterinarski medicini je jasno razvidno, da je njegov namen spodbujanje dobave, prodaje, predpisovanja, distribucije ali uporabe zdravila za uporabo v veterinarski medicini.
3. Oglaševanje se ne oblikuje tako, da bi se lahko razumelo, da je zdravilo za uporabo v veterinarski medicini lahko krma ali biocid.
4. Oglaševanje je skladno s povzetkom glavnih značilnosti oglaševanega zdravila za uporabo v veterinarski medicini.
5. Oglaševanje ne vključuje informacij v kakršni koli obliki, ki bi lahko bile zavajajoče ali bi povzročile nepravilno rabo zdravila za uporabo v veterinarski medicini.
6. Oglaševanje spodbuja odgovorno uporabo zdravila za uporabo v veterinarski medicini, tako da ga predstavi objektivno in brez pretiravanja glede njegovih lastnosti.
7. Začasni odvzem dovoljenja za promet preprečuje vsakršno oglaševanje zdravila za uporabo v veterinarski medicini v obdobju tega začasnega odvzema v državi članici, v kateri se dovoljenje začasno odvzame.
8. Zdravila za uporabo v veterinarski medicini se ne delijo v promocijske namene, razen v majhnih količinah vzorcev.
9. Protimikrobna zdravila za uporabo v veterinarski medicini se ne delijo v promocijske namene kot vzorci ali v kakršni koli drugi obliki.
10. Vzorci iz odstavka 8 so ustrezno označeni, da je razvidno, da so vzorci, in se dajo neposredno veterinarjem ali drugim osebam, ki jim je dovoljena dobava takih zdravil za uporabo v veterinarski medicini med sponzoriranimi dogodki, ali s strani prodajnih zastopnikov med njihovimi obiski.

#### Člen 120

#### Oglaševanje zdravil za uporabo v veterinarski medicini na veterinarski recept

1. Oglaševanje zdravil za uporabo v veterinarski medicini, za katere je potreben veterinarski recept v skladu s členom 34, je dovoljeno le izrecno za:
  - (a) veterinarje,
  - (b) osebe, ki jim je v skladu z nacionalnim pravom dovoljena dobava zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

**▼B**

2. Z odstopanjem od odstavka 1 tega člena lahko država članica oglaševanje zdravil za uporabo v veterinarski medicini, za katere je v skladu s členom 34 potreben veterinarski recept, profesionalnim rejcem živali dovoli pod naslednjimi pogoji:

- (a) če je oglaševanje omejeno na imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini;
- (b) če oglaševanje vključuje izrecen poziv profesionalnim rejcem, naj se posvetujejo z veterinarjem glede imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

3. Ne glede na odstavka 1 in 2 je prepovedano oglaševanje inaktiviranih imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki se proizvajajo iz patogenih organizmov in antigenov, pridobljenih iz živali v epidemiološki enoti, in se uporabljajo za zdravljenje te živali ali teh živali v isti epidemiološki enoti ali za zdravljenje živali v enoti, ki ima potrjeno epidemiološko povezavo.

*Člen 121***Promocija zdravil, ki se uporabljajo pri živalih**

1. Kadar se zdravila v skladu s to uredbo promovirajo osebam, ki so usposobljene za njihovo predpisovanje ali dobavo, se takšnim osebam ne sme dajati, ponujati ali obljubljeni daril, denarnih nadomestil ali koristi, razen če gre za darila, ki niso draga in so povezana s predpisovanjem ali dobavo zdravil.

2. Osebe, ki so usposobljene za predpisovanje ali dobavo zdravil iz odstavka 1, ne zahtevajo ali sprejmejo nobenih spodbud, ki so prepovedane s tem odstavkom.

3. Odstavek 1 ne preprečuje neposredne ali posredne gostoljubnosti na dogodkih, ki so v celoti strokovne in znanstvene narave. Takšna gostoljubnost je vedno strogo omejena na glavne cilje dogodka.

4. Odstavki 1, 2 in 3 ne vplivajo na obstoječe ukrepe ali poslovno prakso držav članic v zvezi s cenami, maržami in popusti.

*Člen 122***Izvajanje določb o oglaševanju**

Države članice lahko določijo postopke, za katere menijo, da so potrebni za izvajanje členov 119, 120 in 121.

*POGLAVJE VIII***INŠPEKCIJSKI PREGLEDI IN NADZOR***Člen 123***Nadzor**

1. Pristojni organi izvajajo nadzor pri naslednjih osebah:

- (a) proizvajalcih in uvozniki zdravil in učinkovin za uporabo v veterinarski medicini;
- (b) distributerjih učinkovin;
- (c) imetnikih dovoljenja za promet;

**▼B**

- (d) imetnikov dovoljenja za promet na debelo;
  - (e) trgovcev na drobno;
  - (f) lastnikov in imetnikov živali za proizvodnjo živil;
  - (g) veterinarjih;
  - (h) imetnikov registracij za homeopatska zdravila za uporabo v veterinarski medicini;
  - (i) imetnikov zdravil za uporabo v veterinarski medicini iz člena 5(6) in
  - (j) vseh drugih oseb, ki imajo obveznosti na podlagi te uredbe.
2. Nadzor iz odstavka 1 se izvaja redno, na podlagi tveganja, da bi preverjali, da osebe iz odstavka 1 delujejo v skladu s to uredbo.
3. Nadzor na podlagi tveganja iz odstavka 2 izvajajo pristojni organi ob upoštevanju vsaj:
- (a) neizogibnih tveganj, povezanih z dejavnostmi oseb iz odstavka 1 in lokacijo njihovih dejavnosti;
  - (b) pretekle evidence oseb iz odstavka 1, kar zadeva rezultate nadzora, opravljenega pri njih in izpolnjevanje zahtev v preteklosti;
  - (c) kakršnih koli informacij, ki bi lahko nakazovale neskladnost;
  - (d) morebitnega vpliva neizpolnjevanja zahtev na javno zdravje, zdravje živali, dobrobit živali in okolje.
4. Nadzor se lahko izvede tudi na zahtevo pristojnega organa druge države članice, Komisije ali Agencije.
5. Nadzor izvajajo predstavniki pristojnega organa.
6. Inšpekcijski pregledi se lahko izvajajo kot del nadzora. Inšpekcijski pregledi so lahko nenapovedani. V času teh inšpekcijskih pregledov imajo predstavniki pristojnega organa vsaj pooblastilo, da:
- (a) pregledajo prostore, opremo, prevozna sredstva, evidence, dokumente in sisteme, povezane s predmetom inšpekcijskega pregleda;
  - (b) pregledajo in vzamejo vzorce z namenom, da jih predložijo za neodvisno analizo Uradnemu kontrolnemu laboratoriju za preskušanje zdravil ali laboratoriju, ki je bil za ta namen pooblaščen s strani države članice;
  - (c) dokumentirajo vse dokaze, ki se predstavnikom zdijo potrebni;
  - (d) opravijo isti nadzor pri vseh straneh, ki opravljajo naloge, ki jih predvideva ta uredba, z ali za osebo iz odstavka 1 ali v njenem imenu.
7. Predstavniki pristojnih organov vodijo evidenco o vsakem nadzoru, ki ga opravijo, ter po potrebi pripravijo poročilo. Pristojni organ osebe iz odstavka 1 nemudoma pisno obvesti o vseh primerih neskladnosti, ugotovljenih z nadzorom, te pa imajo možnost, da to komentirajo v roku, ki ga določi pristojni organ.



**▼B**

8. Pristojni organi imajo vzpostavljene postopke ali ureditve, s katerimi zagotovijo, da osebe, ki izvaja nadzor, nima nasprotja interesov.

*Člen 124***Revizije Komisije**

Komisija lahko v državah članicah izvaja revizije pristojnih organov, da bi potrdila ustreznost nadzora, ki ga izvajajo ti pristojni organi. Te revizije se uskladijo z relevantno državo članico in se izvajajo na način, ki ne povzroča dodatnega upravnega bremena.

Po vsaki reviziji Komisija pripravi poročilo, ki po potrebi vsebuje priporočila za relevantno državo članico. Komisija pošlje pristojnemu organu osnutek poročila za komentarje in vse komentarje upošteva pri pripravi končnega poročila. Komisija objavi končno poročilo in komentarje.

*Člen 125***Potrdilo o ustreznosti**

Zaradi preverjanja, ali so podatki, predloženi za pridobitev potrdila o ustreznosti, v skladu z monografijami Evropske farmakopeje, lahko standardizacijski organ za nomenklature in merila kakovosti v smislu Konvencije o izdelavi Evropske farmakopeje, sprejete s Sklepom Sveta 94/358/ES<sup>(9)</sup> (Evropski direktorat za kakovost zdravil in zdravstvenega varstva), Komisijo ali Agencijo zaprosi, da zahteva inšpekcijski pregled, ki ga opravi pristojni organ, kadar je zadevna vhodna snov predmet monografije Evropske farmakopeje.

*Člen 126***Posebna pravila o inšpekcijskih pregledih farmakovigilance**

1. Pristojni organi in Agencija zagotovijo, da se vsi glavni dosjeji o sistemu farmakovigilance v Uniji redno preverjajo in da se sistemi farmakovigilance pravilno uporabljajo.

2. Agencija koordinira in pristojni organi izvajajo inšpekcijske preglede sistemov farmakovigilance za zdravila za uporabo v veterinarski medicini z dovoljenjem v skladu s členom 44.

3. Pristojni organi izvajajo inšpekcijske preglede sistemov farmakovigilance za zdravila za uporabo v veterinarski medicini z dovoljenjem v skladu s členi 47, 49, 52 in 53.

4. Pristojni organi držav članic, v katerih se nahaja glavni dosje o sistemu farmakovigilance, izvajajo inšpekcijske preglede glavnih dosjejev o sistemu farmakovigilance.

<sup>(9)</sup> Sklep Sveta 94/358/ES z dne 16. junija 1994 o sprejetju Konvencije o izdelavi Evropske farmakopeje v imenu Evropske skupnosti (UL L 158, 25.6.1994, str. 17).

**▼B**

5. Ne glede na odstavek 4 tega člena in v skladu s členom 80 lahko pristojni organ sodeluje pri pobudah za delitev dela in delegiranju pristojnosti z drugimi pristojnimi organi, da se prepreči podvajanje inšpekcijskih pregledov sistemov farmakovigilance.

6. Rezultati inšpekcijskih pregledov farmakovigilance se zabeležijo v zbirki podatkov o farmakovigilanci, kot določa člen 74.

*Člen 127***Dokazilo o kakovosti zdravil za uporabo v veterinarski medicini**

1. Imetnik dovoljenja za promet ima dostop do rezultatov kontrolnih preskusov, izvedenih za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali sestavine in vmesne proizvode v proizvodnem postopku v skladu z metodami, določenimi v dovoljenju za promet.

2. Če pristojni organ ugotovi, da serija zdravila za uporabo v veterinarski medicini ni v skladu s poročilom o nadzoru proizvajalca ali s specifikacijami iz dovoljenja za promet, sprejme ukrepe proti imetniku dovoljenja za promet in proizvajalcu ter o tem ustrezno obvesti pristojne organe drugih držav članic, v katerih je zdravilo za uporabo v veterinarski medicini odobreno, pa tudi Agencijo, kadar je zdravilo za uporabo v veterinarski medicini odobreno s centraliziranim postopkom.

*Člen 128***Dokazilo o kakovosti imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini**

1. Za namene uporabe člena 127(1) lahko pristojni organi od imetnika dovoljenja za promet z imunološkimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini zahtevajo, naj jim predloži kopije vseh poročil o nadzoru, ki jih je podpisala usposobljena oseba v skladu s členom 97.

2. Imetnik dovoljenja za promet z imunološkimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini zagotovi, da se ustrezno število reprezentativnih vzorcev vsake serije zdravila za uporabo v veterinarski medicini hrani na zalogi vsaj do datuma izteka roka uporabnosti, ter pristojnim organom na njihovo zahtevo nemudoma predloži te vzorce.

3. Kadar je to potrebno zaradi zdravja ljudi ali živali, lahko pristojni organ od imetnika dovoljenja za promet z imunološkim zdravilom za uporabo v veterinarski medicini zahteva, da predloži vzorce serij iz zbirnega vsebnika ali imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini za nadzor, ki ga izvede Uradni kontrolni laboratorij za preskušanje zdravil, preden se zdravilo da v promet.

**▼B**

4. Na zahtevo pristojnega organa imetnik dovoljenja za promet nemudoma predloži vzorce iz odstavka 2, skupaj s poročili o nadzoru iz odstavka 1, za kontrolno preskušanje. Pristojni organ o nameravani kontroli serij imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini obvesti pristojne organe v drugih državah članicah, v katerih je imunološko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini odobreno, ter Evropski direktorat za kakovost zdravil in zdravstvenega varstva in Agencijo, če je imunološko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini odobreno s centraliziranim postopkom.

5. Na podlagi poročil o nadzoru iz tega poglavja laboratorij, ki je odgovoren za nadzor, na predloženih vzorcih ponovi vse teste, ki jih je izvedel proizvajalec na končanem imunološkem zdravilu za uporabo v veterinarski medicini, v skladu z zadevnimi specifikacijami iz njegove dokumentacije za dovoljenje za promet.

6. Seznam testov, ki jih mora ponoviti laboratorij, odgovoren za nadzor, je omejen na upravičene teste, pod pogojem da pristojni organi v relevantnih državah članicah in, če je to ustrezno, Evropski direktorat za kakovost zdravil in zdravstvenega varstva, s to omejitvijo soglašata.

Pri imunoloških zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, odobrenih s centraliziranim postopkom, se seznam testov, ki jih mora kontrolni laboratorij ponoviti, lahko skrajša samo, če Agencija soglašata s tem.

7. Pristojni organi priznajo rezultate testov iz odstavka 5.

8. Če Komisija ni obveščena, da je potrebno daljše obdobje za izvedbo testov, pristojni organi zagotovijo, da se ta nadzor dokonča v 60 dneh od prejema vzorcev in poročil o nadzoru.

9. Pristojni organ o rezultatih testov v istem roku obvesti pristojne organe v drugih relevantnih državah članicah, Evropski direktorat za kakovost zdravil in zdravstvenega varstva, imetnika dovoljenja za promet in, če je to ustrezno, proizvajalca.

10. Pristojni organ preveri, ali so proizvodni procesi, ki se uporabljajo pri proizvodnji imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini, potrjeni in ali je zagotovljena konsistentnost med serijami.

*POGLAVJE IX***OMEJITVE IN KAZNI***Člen 129***Začasne varnostne omejitve**

1. Pristojni organi in, kadar je zdravilo za uporabo v veterinarski medicini odobreno s centralnim postopkom, tudi Komisija lahko v primeru tveganja za javno zdravje, zdravje živali ali za okolje, zaradi

**▼B**

katerega je potrebno nujno ukrepanje, uvedejo začasne varnostne omejitve za imetnika dovoljenja za promet in druge osebe, ki imajo obveznosti iz te uredbe. Te začasne varnostne omejitve lahko vključujejo:

- (a) omejitve glede dobave zdravila za uporabo v veterinarski medicini na zahtevo pristojnega organa in, če je zdravilo za uporabo v veterinarski medicini odobreno s centralnim postopkom, tudi če od pristojnega organa to zahteva Komisija;
- (b) omejitve glede uporabe zdravila za uporabo v veterinarski medicini na zahtevo pristojnega organa in, če je zdravilo za uporabo v veterinarski medicini odobreno s centralnim postopkom, tudi če od pristojnega organa to zahteva Komisija;
- (c) začasno odvzem dovoljenja za promet, ki jo naloži pristojni organ, ki je dovoljenje izdal, ali Komisija, če imajo zdravila za uporabo v veterinarski medicini centralizirano dovoljenje za promet.

2. Zadevni pristojni organ najpozneje naslednji delovni dan o vseh začasnih varnostnih omejitvah obvesti druge pristojne organe in Komisijo. V primeru centraliziranega dovoljenja za promet, Komisija v istem časovnem obdobju obvesti pristojne organe o vseh naloženih začasnih varnostnih omejitvah.

3. Pristojni organi in Komisija lahko hkrati z določitvijo omejitve v skladu z odstavkom 1 tega člena uporabijo postopek napotitve Agenciji v skladu s členom 82.

4. Kadar je to ustrezno, imetnik dovoljenja za promet predloži vlogo za spremembo pogojev dovoljenja za promet v skladu s členom 62.

### *Člen 130*

#### **Začasni odvzem, odvzem ali spremembe pogojev dovoljenj za promet**

1. Pristojni organ ali v primeru centraliziranih dovoljenj za promet Komisija dovoljenje za promet začasno odvzame ali odvzame ali od imetnika dovoljenja zahteva, naj vloži vlogo za spremembo pogojev dovoljenja, če razmerje med tveganji in koristmi zdravila za uporabo v veterinarski medicini ni več pozitivno ali ne zadostuje za zagotavljanje varnosti živil.

2. Pristojni organ ali v primeru centraliziranih dovoljenj za promet Komisija dovoljenje za promet odvzame, če dovoljenje ne izpolnjuje več zahteve glede sedeža v Uniji iz člena 5(4).

3. Pristojni organ ali v primeru centraliziranih dovoljenj za promet Komisija lahko začasno odvzame ali odvzame dovoljenje za promet ali od imetnika dovoljenja za promet zahteva, da predloži vlogo za spremembo pogojev dovoljenja za promet, kakor je ustrezno, zaradi enega ali več naslednjih razlogov:

**▼B**

- (a) imetnik dovoljenja za promet ne izpolnjuje zahtev iz člena 58;
- (b) imetnik dovoljenja za promet ne izpolnjuje zahtev iz člena 127;
- (c) sistem farmakovigilance, vzpostavljen v skladu s členom 77(1), je neustrezen;
- (d) imetnik dovoljenja za promet ne izpolnjuje svojih obveznosti iz člena 77;
- (e) usposobljena oseba, ki je pristojna za farmakovigilanco, ne izpolnjuje svojih nalog, kot določa člen 78.

4. Za namene odstavkov 1, 2 in 3 Komisija v primeru centraliziranih dovoljenj za promet pred sprejetjem ukrepov, kadar je to ustrezno, zahteva mnenje Agencije v roku, ki ga določi glede na nujnost zadeve, da bi lahko preučila razloge iz navedenih odstavkov. Imetnika dovoljenja za promet z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini se pozove k ustnim ali pisnim obrazložitvam v roku, ki ga določi Komisija.

Komisija lahko v skladu z mnenjem Agencije sprejme potrebne začasne ukrepe, ki se začnejo uporabljati takoj. Komisija z izvedbenimi akti sprejme končni sklep. Ti izvedbeni akti se sprejmejo v skladu s postopkom pregleda iz člena 145(2).

5. Države članice določijo postopke za uporabo odstavkov 1, 2 in 3.

*Člen 131***Začasni odvzem ali odvzem dovoljenja za promet na debelo**

1. V primeru neizpolnjevanja zahtev iz člena 101(3) pristojni organ začasno odvzame ali odvzame dovoljenje za promet na debelo za zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

2. V primeru neizpolnjevanja zahtev iz drugih odstavkov člena 101, ki niso odstavek 3, lahko pristojni organ brez poseganja v druge ustrezne ukrepe na podlagi nacionalnega prava sprejme enega ali več naslednjih ukrepov:

- (a) začasni odvzem dovoljenja za promet na debelo;
- (b) začasni odvzem dovoljenja za promet na debelo za eno ali več kategorij zdravil za uporabo v veterinarski medicini;
- (c) odvzem dovoljenja za promet na debelo za eno ali več kategorij zdravil za uporabo v veterinarski medicini.

*Člen 132***Odstranitev uvoznikov, proizvajalcev in distributerjev učinkovin iz zbirke podatkov o proizvodnji in prometu na debelo**

V primeru, da uvozniki, proizvajalci in distributerji učinkovin ne izpolnjujejo zahtev iz člena 95, pristojni organ te uvoznike, proizvajalce in distributerje začasno ali dokončno odstrani iz zbirke podatkov o proizvodnji in prometu na debelo.

*Člen 133***Začasni odvzem ali odvzem dovoljenj za proizvodnjo**

V primeru neizpolnjevanja zahtev iz drugih odstavkov člena 93 lahko pristojni organ brez poseganja v druge ustrezne ukrepe na podlagi nacionalnega prava sprejme enega ali več naslednjih ukrepov:

- (a) začasno ustavi proizvodnjo zdravil za uporabo v veterinarski medicini;
- (b) začasno ustavi uvoz zdravil za uporabo v veterinarski medicini iz tretjih držav;
- (c) začasno odvzame ali odvzame dovoljenje za proizvodnjo za eno ali več farmacevtskih oblik;
- (d) začasno odvzame ali odvzame dovoljenje za proizvodnjo za eno ali več dejavnosti na enem ali več proizvodnih krajih.

*Člen 134***Prepoved dobave zdravil za uporabo v veterinarski medicini**

1. V primeru tveganja za javno zdravje, zdravje živali ali za okolje pristojni organ ali, v primeru centralno odobrenih zdravil za uporabo v veterinarski medicini, Komisija prepove dobavo zdravila za uporabo v veterinarski medicini in od imetnika dovoljenja za promet ali dobavitelja zahteva, da prekine dobavo zdravil za uporabo v veterinarski medicini ali da jih odpokličejo iz prometa, če je izpolnjen kateri koli od naslednjih pogojev:

- (a) razmerje med tveganji in koristmi zdravila za uporabo v veterinarski medicini ni več pozitivno;
- (b) kakovostna ali količinska sestava zdravila za uporabo v veterinarski medicini ni enaka navedeni v povzetku glavnih značilnosti zdravila iz člena 35;
- (c) priporočena karenca ni dovolj dolga, da bi zagotovila varnost živil;
- (d) kontrolni preskusi iz člena 127(1) niso bili opravljeni ali
- (e) nepravilno označevanje bi lahko povzročilo resno tveganje za zdravje živali ali javno zdravje.

2. Komisija ali pristojni organi lahko omejijo prepoved dobave in odpokličejo iz prometa samo oporečne proizvodne serije zadevnega zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

*Člen 135***Kazni, ki jih naložijo države članice**

1. Države članice določijo pravila o kaznih, ki se uporabljajo za kršitve te uredbe, in sprejmejo vse potrebne ukrepe za zagotovitev, da se te kazni izvajajo. Te kazni so učinkovite, sorazmerne in odvračilne.

Države članice o teh pravilih uradno obvestijo Komisijo do 28. januarja 2022 in jo brez odlašanja uradno obvestijo vsakršni naknadni spremembi, ki nanje vpliva.

**▼B**

2. Pristojni organi zagotovijo objavo informacij o vrstah in številu primerov, v katerih so bile naložene denarne kazni, pri čemer se upošteva upravičen interes zadevnih strani za zaščito njihovih poslovnih skrivnosti.

3. Države članice nemudoma obvestijo Komisijo o vseh pravnih postopkih proti imetnikom dovoljenja za promet za centralno odobrena zdravila za uporabo v veterinarski medicini zaradi kršitev te uredbe.

*Člen 136***Denarne kazni, ki jih Komisija naloži imetnikom dovoljenja za promet za centralno odobrena zdravila za uporabo v veterinarski medicini**

1. Komisija lahko naloži denarne kazni v obliki glob ali periodičnih denarnih kazni imetnikom centralno izdanih dovoljenj za promet za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki so izdana po tej uredbi, če ne izpolnjujejo katere od obveznosti, določenih v Prilogi III v zvezi z dovoljenji za promet.

2. Komisija lahko, če je to posebej določeno v delegiranih aktih iz odstavka 7(b), naloži denarne kazni iz odstavka 1 tudi pravnemu subjektu ali pravnim subjektom, ki niso imetniki dovoljenja za promet, če so ti del istega gospodarskega subjekta kot imetnik dovoljenja za promet in če so ti drugi pravni subjekti:

- (a) odločilno vplivali na imetnika dovoljenja za promet ali
- (b) sodelovali pri neizpolnjevanju obveznosti, ki jo je zakrivil imetnik dovoljenja za promet, oziroma bi to lahko preprečili.

3. Kadar Agencija ali pristojni organ države članice meni, da imetnik dovoljenja za promet ni izpolnil katere od obveznosti iz odstavka 1, lahko zaprosi Komisijo, da preuči, ali je treba v skladu z navedenim odstavkom naložiti denarne kazni.

4. Komisija pri odločanju, ali se naloži denarna kazen, in pri določanju ustrezne vsote upošteva načela učinkovitosti, sorazmernosti in odvracanja, po potrebi pa tudi resnost in posledice neizpolnjevanja obveznosti.

5. Za namene odstavka 1 Komisija upošteva tudi:

- (a) vsak postopek za ugotavljanje kršitev, ki ga država članica sproži proti istemu imetniku dovoljenja za promet, ki temelji na isti pravni podlagi in istih dejstvih, in
- (b) vse sankcije, vključno s kaznimi, ki so istemu imetniku dovoljenja za promet že naložene in temeljijo na isti pravni podlagi in istih dejstvih.

6. Kadar Komisija ugotovi, da imetnik dovoljenja za promet namerno ali iz malomarnosti ni izpolnil obveznosti iz odstavka 1, lahko sprejme odločitev o naložitvi globe, ki ne presega 5 % prometa imetnika dovoljenja za promet v Uniji v poslovnem letu pred datumom te odločitve.

**▼B**

Kadar imetnik dovoljenja za promet še naprej ne izpolnjuje svojih obveznosti iz odstavka 1, lahko Komisija sprejme odločitev, s katero naloži periodične denarne kazni na dan, ki ne presegajo 2,5 % povprečnega dnevnega prometa imetnika dovoljenja za promet v Uniji v poslovnem letu pred datumom te odločitve.

Periodične denarne kazni se lahko naložijo za obdobje, ki traja od datuma obvestila o zadevni odločbi Komisije do takrat, ko preneha neizpolnjevanje obveznosti iz odstavka 1 s strani imetnika dovoljenja za promet.

7. Komisija sprejme delegirane akte v skladu s členom 147 za dopolnitev te uredbe z določitvijo:

- (a) postopkov, ki jih mora Komisija uporabljati pri naložitvi glob ali periodičnih denarnih kazni, vključno s pravili o sprožitvi postopka, ukrepi za preiskavo, pravicami do obrambe, dostopom do dokumentacije, pravnim zastopanjem in zaupnostjo;
- (b) dodatnih podrobnih pravil o nalaganju denarnih kazni Komisije pravnim subjektom, ki niso imetniki dovoljenja za promet;
- (c) pravil o trajanju postopka in zastaralnih rokov;
- (d) elementov, ki jih mora Komisija upoštevati pri določanju višine in nalaganju glob ter periodičnih denarnih kazni ter njihovem nalaganju, ter pogojev in načinov izterjave.

8. Pri izvajanju preiskave o neizpolnjevanju katerih koli obveznosti iz odstavka 1 lahko Komisija sodeluje s pristojnimi nacionalnimi organi in uporabi vire, ki jih zagotavlja Agencija.

9. Kadar Komisija sprejme sklep o naložitvi denarne kazni, objavi kratek povzetek primera z imeni vpletenih imetnikov dovoljenj za promet in zneski naloženih denarnih kazni ter razlogi zanje, pri čemer upošteva pravni interes imetnikov dovoljenj za promet glede varstva njihovih poslovnih skrivnosti.

10. Sodišče Evropske unije ima neomejeno pristojnost za pregled sklepov, s katerimi je Komisija naložila denarne kazni. Sodišče Evropske unije lahko naloženo globo ali periodično denarno kazen, ki jo je naložila Komisija, prekliče, zniža ali poviša.

*POGLAVJE X***REGULATIVNO OMREŽJE***Člen 137***Pristojni organi**

1. Države članice imenujejo pristojne organe za izvajanje nalog v skladu s to uredbo.

2. Države članice zagotovijo, da so na voljo ustrezna finančna sredstva za osebe in druga sredstva, ki jih pristojni organi potrebujejo za izvajanje dejavnosti iz te uredbe.



**▼B**

3. Pristojni organi medsebojno sodelujejo pri opravljanju svojih nalog v skladu s to uredbo ter pristojnim organom drugih držav članic v ta namen zagotavljajo potrebno podporo, ki bi jim lahko koristila. Pristojni organi si medsebojno izmenjujejo ustrezne informacije.
4. Na utemeljeno zahtevo pristojni organi nemudoma pošljejo pisne evidence iz člena 123 in poročila o nadzoru iz člena 127 pristojnim organom drugih držav članic.

*Člen 138***Znanstveno mnenje mednarodnim organizacijam za zdravje živali**

1. Agencija lahko izda znanstvena mnenja v okviru sodelovanja z mednarodnimi organizacijami za zdravje živali za vrednotenje zdravil za uporabo v veterinarski medicini, namenjenih izključno za trge zunaj Unije. V ta namen je treba Agenciji predložiti vlogo v skladu s členom 8. Agencija lahko po posvetovanju z ustrežno organizacijo pripravi znanstveno mnenje.
2. Agencija oblikuje posebna postopkovna pravila za izvajanje odstavka 1.

*Člen 139***Odbor za zdravila za uporabo v veterinarski medicini**

1. V okviru Agencije se ustanovi Odbor za zdravila za uporabo v veterinarski medicini (v nadaljnjem besedilu: Odbor).
2. Izvršni direktor Agencije ali njegov predstavnik in predstavniki Komisije se lahko udeležijo vseh sej odborov ter njihovih delovnih in znanstvenih svetovalnih skupin.
3. Odbor lahko ustanovi stalne inčasne delovne skupine. Odbor lahko ustanovi znanstvene svetovalne skupine v povezavi z vrednotenjem specifičnih vrst zdravil za uporabo v veterinarski medicini, na katere lahko Odbor prenese nekatere naloge, povezane s pripravo znanstvenih mnenj iz točke (b) člena 141(1).
4. Odbor ustanovi stalno delovno skupino, katere edina naloga je zagotavljanje znanstvenega svetovanja podjetjem. Izvršni direktor v sodelovanju z Odborom vzpostavi upravne strukture in postopke, ki omogočajo razvoj svetovanja podjetjem, kot je določeno v točki (n) člena 57(1) Uredbe (ES) št. 726/2004, zlasti glede razvoja zdravil za uporabo v veterinarski medicini za nove terapije.
5. Odbor vzpostavi stalno delovno skupino za farmakovigilanco, katere delovno področje zajema tudi oceno morebitnih signalov v farmakovigilanci, ki izhajajo iz sistema farmakovigilance v Uniji, predlaganje možnosti za obvladovanje tveganja iz člena 79 Odboru in koordinacijski skupini ter usklajevanje komunikacije o farmakovigilanci med pristojnimi organi in Agencijo.

**▼B**

6. Odbor sprejme svoj poslovnik. V tem poslovniku so določeni zlasti:

- (a) postopki za imenovanje in zamenjavo predsednika;
- (b) imenovanje članov vseh delovnih skupin ali znanstvenih svetovalnih skupin na podlagi seznamov akreditiranih strokovnjakov iz drugega pododstavka člena 62(2) Uredbe (ES) št. 726/2004 in postopki posvetovanja z delovnimi skupinami in znanstvenimi svetovalnimi skupinami;
- (c) postopek za nujno sprejetje mnenj, zlasti v zvezi z določbami te uredbe glede nadzora po dajanju v promet in farmakovigilance.

Poslovnik začne veljati po prejemu pozitivnega mnenja Komisije in upravnega odbora Agencije.

7. Sekretariat Agencije zagotavlja tehnično, znanstveno in upravno podporo Odboru, skladnost in kakovost mnenj Odbora ter ustrezno usklajevanje med Odborom in drugimi odbori Agencije iz člena 56 Uredbe (ES) št. 726/2004 ter usklajevalno skupino.

8. Mnenja Odbora so javno dostopna.

#### *Člen 140*

#### **Člani Odbora**

1. Vsaka država članica po posvetovanju z upravnim odborom Agencije v Odbor za obdobje treh let z možnostjo podaljšanja imenuje enega člana in enega nadomestnega člana. Nadomestni člani zastopajo člane in glasujejo namesto njih ob njihovi odsotnosti ter so lahko tudi imenovani za poročevalce.

2. Člani in nadomestni člani Odbora so imenovani na podlagi njihovega ustreznega strokovnega znanja in izkušenj na področju znanstvenih ocen zdravil za uporabo v veterinarski medicini, da se zagotovi najvišja raven usposobljenosti in širok spekter ustreznega strokovnega znanja.

3. Država članica lahko svoje naloge v Odboru prenese na drugo državo članico. Vsaka država članica lahko zastopa največ eno dodatno državo članico.

4. Odbor lahko kooptira največ pet dodatnih članov, izbranih na podlagi njihovih specifičnih znanstvenih kompetenc. Ti člani so imenovani za triletni mandat, ki se lahko podaljša, in nimajo nadomestnih članov.

5. Za kooptiranje teh članov Odbor opredeli dopolnilne specifične znanstvene kompetence dodatnih članov. Kooptirani člani se izberejo med strokovnjaki, ki jih imenujejo države članice ali Agencija.

6. Odbor lahko za namene opravljanja svojih nalog iz člena 141 enega od svojih članov imenuje za poročevalca. Odbor lahko določi še drugega člana kot soporočevalca.

7. Člane Odbora lahko spremljajo strokovnjaki s specifičnih znanstvenih ali tehničnih področij.

**▼B**

8. Člani Odbora in strokovnjaki, ki so odgovorni za ocenjevanje zdravil za uporabo v veterinarski medicini, se opirajo na znanstveno vrednotenje in vire, ki so na voljo pristojnim organom. Vsak pristojni organ spremlja in zagotavlja znanstveno raven in neodvisnost opravljenega vrednotenja ter zagotovi ustrezeni prispevek k nalogam Odbora, ter podpira dejavnosti imenovanih članov Odbora in strokovnjakov. V ta namen države članice članom in strokovnjakom, ki so jih imenoval, zagotovijo ustrezne znanstvene in tehnične vire.

9. Države članice se vzdržijo, da bi članom Odbora in strokovnjakom dajale kakršna koli navodila, ki niso združljiva z njihovimi individualnimi nalogami ali z nalogami Odbora in odgovornostmi Agencije.

*Člen 141***Naloge Odbora**

1. Odbor ima naslednje naloge:
  - (a) izvajanje nalog, ki so mu dodeljene, v skladu s to uredbo in Uredbo (ES) št. 726/2004;
  - (b) priprava znanstvenih mnenj Agencije o vprašanih, povezanih z vrednotenjem zdravil in uporabo zdravil za uporabo v veterinarski medicini;
  - (c) priprava mnenj o znanstvenih zadevah v zvezi z vrednotenjem in uporabo zdravil za uporabo v veterinarski medicini na zahtevo izvršnega direktorja Agencije ali Komisije;
  - (d) priprava mnenj Agencije o vprašanih v zvezi s sprejemljivostjo vlog, predloženih v skladu s centraliziranim postopkom, in izdajo, spremembo, začasnim odvzemom ali odvzemom dovoljenj za promet z zdravili za uporabo v veterinarski medicini, odobrenih s centraliziranim postopkom;
  - (e) ustrezno upoštevanje vseh zahtev s strani držav članic za znanstvena mnenja;
  - (f) usmerjanje glede pomembnih vprašanj in vprašanj splošne znanstvene narave;
  - (g) izdajanje znanstvenih mnenj v okviru sodelovanja s Svetovno organizacijo za zdravje živali glede vrednotenja nekaterih zdravil za uporabo v veterinarski medicini, namenjenih izključno za trge zunaj Unije;
  - (h) svetovanje o najvišjih mejnih vrednostih ostankov zdravil za uporabo v veterinarski medicini in biocidnih proizvodov za uporabo v reji živali, ki so sprejemljive v živilih živalskega izvora v skladu z Uredbo (ES) št. 470/2009;
  - (i) zagotavljanje strokovnih nasvetov glede uporabe protimikrobnih snovi in antiparazitikov pri živalih, da bi zmanjšali pojav odpornosti v Uniji, ter to svetovanje po potrebi posodabljati;
  - (j) zagotavljanje objektivnih znanstvenih mnenj državam članicam glede nanj naslovljenih vprašanj.
2. Člani Odbora zagotovijo ustrezno usklajevanje nalog Agencije in dela pristojnih organov.
3. Pri pripravi mnenj si Odbor po svojih najboljših močeh prizadeva doseči znanstveno soglasje. Če takega soglasja ni mogoče doseči, je mnenje sestavljeno iz stališča večine članov in odstopajočih stališč z razlogi, na katerih temeljijo.

**▼B**

4. V primeru zahteve za ponovni pregled mnenja in kadar je ta možnost določena v pravu Unije, Odbor določi drugega poročevalca in po potrebi soporočevalca in ne istih, kot sta bila imenovana za mnenje. Postopek ponovnega pregleda lahko obravnava samo posamezne dele mnenja, ki jih na začetku opredeli predlagatelj, in lahko temelji samo na znanstvenih podatkih, ki so bili na voljo, ko je Odbor sprejel mnenje. Predlagatelj lahko zahteva, da se Odbor v zvezi s ponovnim pregledom posvetuje z znanstveno svetovalno skupino.

*Člen 142***Usklajevalna skupina za postopek vzajemnega priznavanja in decentralizirani postopek za zdravila za uporabo v veterinarski medicini**

1. Ustanovi se usklajevalna skupina za postopek vzajemnega priznavanja in decentralizirani postopek za zdravila za uporabo v veterinarski medicini (v nadaljnjem besedilu: usklajevalna skupina).

2. Agencija za usklajevalno skupino zagotovi sekretariat, ki pomaga pri operacijah v okviru postopkov koordinacijske skupine in zagotavlja ustrezno povezavo med to skupino, Agencijo in pristojnimi organi.

3. Usklajevalna skupina pripravi svoj poslovnik, ki začne veljati po prejemu pozitivnega mnenja Komisije. Ta poslovnik se objavi.

4. Izvršni direktor Agencije ali njegov predstavnik in predstavniki Komisije imajo pravico biti navzoči na vseh srečanjih usklajevalne skupine.

5. Usklajevalna skupina tesno sodeluje s pristojnimi organi in Agencijo.

*Člen 143***Člani usklajevalne skupine**

1. Usklajevalna skupina je sestavljena iz enega predstavnika vsake države članice, imenovanega za obdobje treh let, ki se lahko podaljša za nadaljnja tri leta. Države članice lahko imenujejo njegovega namestnika. Člane skupine za usklajevanje lahko spremljajo strokovnjaki.

2. Člani usklajevalne skupine in njihovi strokovnjaki se opirajo na znanstvene in regulativne vire, ki so na voljo njihovim pristojnim organom, na ustrezne znanstvene ocene in priporočila Odbora za izpolnjevanje njihovih nalog. Vsak pristojni organ spremlja kakovost vrednotenja svojega predstavnika in podpira njegove dejavnosti.

3. Člani usklajevalne skupine si po svojih najboljših močeh prizadevajo doseči soglasje o obravnavanih vprašanjih.

**▼B***Člen 144***Naloge usklajevalne skupine**

Usklajevalna skupina ima naslednje naloge:

- (a) preučitev vprašanj v zvezi s postopkom vzajemnega priznavanja in decentraliziranim postopkom;
- (b) preučitev nasvetov delovne skupine za farmakovigilanco Odbora glede ukrepov za obvladovanje tveganj pri farmakovigilanci, povezanih z zdravili za uporabo v veterinarski medicini, odobrenih v državah članicah, ter izdajanje priporočil državam članicam in po potrebi imetnikom dovoljenj za promet;
- (c) preučitev vprašanj v zvezi s spremembami pogojev dovoljenj za promet, ki jih izdajo države članice;
- (d) priprava priporočil za države članice o tem, ali se posebno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali skupina zdravil za uporabo v veterinarski medicini šteje za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, ki spada v področje uporabe te uredbe;
- (e) usklajevanje izbora vodilnega organa, pristojnega za ocenjevanje rezultatov postopka obravnave signala iz člena 81(4);
- (f) priprava in objava letnega seznama referenčnih zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki se harmonizira z glavnimi značilnostmi zdravil v skladu s členom 70(3).

*POGLAVJE XI***SKUPNE IN POSTOPKOVNE DOLOČBE***Člen 145***Stalni odbor za zdravila za uporabo v veterinarski medicini**

1. Komisiji pomaga Stalni odbor za zdravila za uporabo v veterinarski medicini (v nadaljnjem besedilu: Stalni odbor). Stalni odbor je odbor v smislu Uredbe (EU) št. 182/2011.
2. Pri sklicevanju na ta odstavek se uporablja člen 5 Uredbe (EU) št. 182/2011.

*Člen 146***Spremembe Priloge II**

1. Na Komisijo se prenese pooblastilo za sprejemanje delegiranih aktov v skladu s členom 147(2) za spremembo Priloge II s prilagoditvijo zahtev glede tehnične dokumentacije o kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravil za uporabo v veterinarski medicini tehničnemu in znanstvenemu napredku.
2. Komisija sprejme delegirane akte v skladu s členom 147(3) za spremembo Priloge II, da bi dosegla ustrezno raven podrobnosti za zagotovitev pravne varnosti in harmonizacijo ter potrebne posodobitve,

**▼B**

pri tem pa preprečila nepotrebno zmedo glede Priloge II, tudi v zvezi z uvedbo posebnih zahtev za zdravila za uporabo v veterinarski medicini za nove terapije. Komisija pri sprejemanju teh delegiranih aktov ustrezno upošteva zdravje živali in javno zdravje ter okoljske vidike.

*Člen 147***Izvajanje prenosa pooblastila**

1. Pooblastilo za sprejemanje delegiranih aktov je preneseno na Komisijo pod pogoji, določenimi v tem členu.
2. Pooblastilo za sprejemanje delegiranih aktov iz členov 37(4), 57(3), 106(6), 109(1), 115(3) in 118(2), 136(7) in 146(1) in (2) se prenese na Komisijo prenese za obdobje petih let od 27. januarja 2019. Komisija pripravi poročilo o prenosu pooblastila najpozneje devet mesecev pred koncem petletnega obdobja. Prenos pooblastila se samodejno podaljšuje za enako dolga obdobja, razen če Evropski parlament ali Svet nasprotuje temu podaljšanju najpozneje tri mesece pred koncem vsakega obdobja.
3. Pooblastilo za sprejemanje delegiranih aktov iz člena 146(2) se prenese na Komisijo za obdobje od 27. januarja 2019 do 28. januarja 2022.
4. Prenos pooblastila iz členov 37(4), 57(3), 106(6), 109(1), 115(3), 118(2), 136(7) ter 146(1) in (2) lahko kadar koli prekliče Evropski parlament ali Svet. S sklepom o preklicu preneha veljati prenos pooblastila iz navedenega sklepa. Sklep začne učinkovati dan po njegovi objavi v *Uradnem listu Evropske unije* ali na poznejši dan, ki je določen v navedenem sklepu. Sklep ne vpliva na veljavnost že veljavnih delegiranih aktov.
5. Komisija se pred sprejetjem delegiranega akta posvetuje s strokovnjaki, ki jih imenujejo države članice, v skladu z načeli, določenimi v Medinstitucionalnem sporazumu z dne 13. aprila 2016 o boljši pripravi zakonodaje.
6. Komisija takoj po sprejetju delegiranega akta o njem sočasno uradno obvesti Evropski parlament in Svet.
7. Delegirani akt, sprejet na podlagi členov 37(4), 57(3), 106(6), 109(1), 115(3), 118(2), 136(7) ter 146(1) in (2), začne veljati le, če mu niti Evropski parlament niti Svet ne nasprotuje v roku dveh mesecev od uradnega obvestila Evropskemu parlamentu in Svetu o tem aktu ali če pred iztekom tega roka tako Evropski parlament kot Svet obvestita Komisijo, da mu ne bosta nasprotovala. Ta rok se na pobudo Evropskega parlamenta ali Sveta podaljša za dva meseca.



### Člen 148

#### Varstvo podatkov

1. Države članice za obdelavo osebnih podatkov v državah članicah v skladu s to uredbo uporabljajo Uredbo (EU) 2016/679 Evropskega parlamenta in Sveta <sup>(10)</sup>.
2. Komisija in Agencija za obdelavo osebnih podatkov v skladu s to uredbo uporabljata Uredbo (EU) 2018/1725 Evropskega parlamenta in Sveta <sup>(11)</sup>.

### POGLAVJE XII

#### PREHODNE IN KONČNE DOLOČBE

### Člen 149

#### Razveljavitev

Direktiva 2001/82/ES se razveljavi.

Sklicevanje na razveljavljeno direktivo se šteje za sklicevanje na to uredbo in se bere v skladu s korelacijsko tabelo iz Priloge IV.

### Člen 150

#### Povezanost z drugimi akti Unije

1. Nobena določba v tej uredbi ne vpliva na določbe iz Direktive 96/22/ES.
2. Uredba Komisije (ES) št. 1234/2008 <sup>(12)</sup> se ne uporablja za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki jih zajema ta uredba.
3. Uredba Komisije (ES) št. 658/2007 <sup>(13)</sup> se ne uporablja za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki jih zajema ta uredba.

<sup>(10)</sup> Uredba (EU) 2016/679 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 27. aprila 2016 o varstvu posameznikov pri obdelavi osebnih podatkov in o prostem pretoku takih podatkov ter o razveljavitvi Direktive 95/46/ES (Splošna uredba o varstvu podatkov) (UL L 119, 4.5.2016, str. 1).

<sup>(11)</sup> Uredba (EU) 2018/1725 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 23. oktobra 2018 o varstvu posameznikov pri obdelavi osebnih podatkov v institucijah, organih, uradih in agencijah Unije in o prostem pretoku takih podatkov ter o razveljavitvi Uredbe (ES) št. 45/2001 in Sklepa št. 1247/2002/ES (UL L 295, 21.11.2018, str. 39).

<sup>(12)</sup> Uredba Komisije (ES) št. 1234/2008 z dne 24. novembra 2008 o pregledu sprememb pogojev dovoljenj za promet z zdravili za uporabo v humani medicini in zdravili za uporabo v veterinarski medicini (UL L 334, 12.12.2008, str. 7).

<sup>(13)</sup> Uredba Komisije (ES) št. 658/2007 z dne 14. junija 2007 o denarnih kaznih za kršitev nekaterih obveznosti v zvezi z dovoljenji za promet, izdanimi v skladu z Uredbo (ES) št. 726/2004 Evropskega parlamenta in Sveta (UL L 155, 15.6.2007, str. 10).

**▼B***Člen 151***Predhodne vloge**

1. Postopki glede vlog za pridobitev ali za spremembe dovoljenj za promet z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, potrjenih v skladu z Uredbo (ES) št. 726/2004 pred 28. januarjem 2022, se zaključijo v skladu z Uredbo (ES) št. 726/2004.
2. Postopki glede vlog za pridobitev dovoljenj za promet z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, potrjenih v skladu z Direktivo 2001/82/ES pred 28. januarjem 2022, se zaključijo v skladu z navedeno direktivo.
3. Postopki, sproženi v skladu s členi 33, 34, 35, 39, 40 in 78 Direktive 2001/82/ES pred 28. januarjem 2022, se zaključijo v skladu z navedeno direktivo.

*Člen 152***Obstoječa zdravila za uporabo v veterinarski medicini, dovoljenja za promet in registracije**

1. Za dovoljenja za promet za zdravila za uporabo v veterinarski medicini in registracije homeopatskih zdravil za uporabo v veterinarski medicini, izdana v skladu z Direktivo 2001/82/ES ali Uredbo (ES) št. 726/2004 pred 28. januarjem 2022, se šteje, da so bila izdana v skladu s to uredbo, zato zanje veljajo ustrezne določbe te uredbe.

Prvi pododstavek tega odstavka se ne uporablja za dovoljenja za promet za protimikrobna zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo protimikrobne snovi in ki so bila rezervirana za zdravljenje ljudi skladno z izvedbenimi akti iz člena 37(5).

2. Zdravila za uporabo v veterinarski medicini, dana v promet v skladu z Direktivo 2001/82/ES ali Uredbo (ES) št. 726/2004, se lahko še naprej dajejo na voljo do 29. januarja 2027, tudi če niso v skladu s to uredbo.
3. Z odstopanjem od odstavka 1 tega člena se obdobja varstva iz člena 39 ne uporabljajo za referenčna zdravila za uporabo v veterinarski medicini, za katera je bilo dovoljenje izdano pred 28. januarjem 2022, temveč se namesto tega še naprej uporabljajo ustrezne določbe razveljavljenih aktov iz odstavka 1 tega člena.

*Člen 153***Prehodne določbe v zvezi z delegiranimi in izvedbenimi akti**

1. Delegirani akti iz člena 118(2) ter izvedbeni akti iz členov 37(5), 57(4), 77(6), 95(8), 99(6) in 104(7) se sprejmejo pred 28. januarjem 2022. Ti delegirani in izvedbeni akti se uporabljajo od 28. januarja 2022.



**▼B**

2. Brez poseganja v datum začetka uporabe te uredbe Komisija sprejme delegirane akte iz člena 37(4) najpozneje do 27. septembra 2021. Ti delegirani akti se uporabljajo od 28. januarja 2022.

3. Brez poseganja v datum začetka uporabe te uredbe Komisija sprejme delegirane akte iz členov 57(3) in 146(2) ter izvedbene akte iz členov 55(3) in 60(1) najpozneje do 27. januarja 2021. Ti delegirani in izvedbeni akti se uporabljajo od 28. januarja 2022.

4. Brez poseganja v datum začetka uporabe te uredbe sprejme Komisija delegirane akte iz člena 109(1) ter izvedbene akte iz členov 17(2) in (3), 93(2), 109(2) in 115(5) najpozneje do 29. januarja 2025. Ti delegirani in izvedbeni akti se uporabljajo najprej od 28. januarja 2022.

5. Brez poseganja v datum začetka uporabe te uredbe se na Komisijo prenese pooblastilo za sprejemanje delegiranih in izvedbenih aktov iz te uredbe od 27. januarja 2019. Ti delegirani in izvedbeni akti se uporabljajo od 28. januarja 2022, razen kadar je v tej uredbi določeno drugače.

Komisija pri sprejemanju delegiranih in izvedbenih aktov iz tega člena zagotovi dovolj časa med njihovim sprejetjem in začetkom uporabe.

*Člen 154***Vzpostavitev zbirke podatkov o farmakovigilanci ter zbirke podatkov o proizvodnji in prometu na debelo**

Brez poseganja v datum začetka uporabe te uredbe Agencija v sodelovanju z državami članicami in Komisijo ter v skladu s členoma 74 oziroma 91 najpozneje do 28. januarja 2022 zagotovi vzpostavitev zbirke podatkov o farmakovigilanci ter zbirke podatkov o proizvodnji in prometu na debelo.

*Člen 155***Začetni prispevek pristojnih organov k zbirki podatkov o zdravilih**

Pristojni organi najpozneje do 28. januarja 2022 Agenciji elektronsko predložijo informacije o vseh zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki so takrat odobrena v njihovi državi članici, in sicer z uporabo formata iz točke (a) člena 55(3).

*Člen 156***Pregled pravil za oceno tveganja za okolje**

Komisija Evropskemu parlamentu in Svetu do 28. januarja 2022 predloži poročilo o študiji izvedljivosti o sistemu za pregledovanje učinkovin (monografij) in drugih morebitnih načinov za oceno tveganja za okolje pri zdravilih za uporabo v veterinarski medicini ter tej študiji po potrebi priloži zakonodajni predlog.

*Člen 157***Poročilo Komisije o tradicionalnih zdravilih rastlinskega izvora, ki se uporabljajo za zdravljenje živali**

Komisija do 29. januarja 2027 poroča Evropskemu parlamentu in Svetu o tradicionalnih zdravilih rastlinskega izvora, ki se v Uniji uporabljajo za zdravljenje živali. Komisija po potrebi pripravi zakonodajni predlog za uvedbo poenostavljenega sistema za registracijo tradicionalnih zdravil rastlinskega izvora, ki se uporabljajo za zdravljenje živali.

Države članice Komisiji zagotovijo informacije o takih tradicionalnih zdravilih rastlinskega izvora na svojih ozemljih.

*Člen 158***Pregled ukrepov glede živali iz vrst enoprstih kopitarjev**

Komisija najpozneje 29. januarja 2025 Evropskemu parlamentu in Svetu predloži poročilo o oceni razmer glede zdravljenja živali iz vrst enoprstih kopitarjev z zdravili in njihove izključitve iz prehranske verige, vključno v zvezi z uvozom živali iz vrst enoprstih kopitarjev iz tretjih držav, ki ga spremlja ustrezen ukrep Komisije, pri čemer se upoštevajo zlasti javno zdravje, dobrobit živali, tveganja za goljufije in enaki konkurenčni pogoji s tretjimi državami.

*Člen 159***Prehodne določbe v zvezi z nekaterimi potrdili o dobri proizvodni praksi**

Brez poseganja v datum začetka uporabe te uredbe se obveznosti v zvezi s potrdili o dobri proizvodni praksi za inaktivirana imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki se proizvajajo iz patogenov in antigenov iz ene ali več živali v epidemiološki enoti in se uporabljajo za zdravljenje te živali ali teh živali v isti epidemiološki enoti ali za zdravljenje te živali ali teh živali v enoti, ki ima potrjeno epidemiološko povezavo, začnejo uporabljati šele od datuma začetka uporabe izvedbenih aktov, ki določajo posebne ukrepe o dobri proizvodni praksi za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz člena 93(2).

*Člen 160***Začetek veljavnosti in uporaba**

Ta uredba začne veljati dvajseti dan po objavi v *Uradnem listu Evropske unije*.

Uporablja se od 28. januarja 2022.

Ta uredba je v celoti zavezujoča in se neposredno uporablja v vseh državah članicah.



## PRILOGA I

## INFORMACIJE IZ TOČKE (A) ČLENA 8(1)

1. Pravna podlaga za vlogo za dovoljenja za promet
2. Predlagatelj
  - 2.1 Ime ali naziv podjetja in stalni naslov ali registrirani kraj poslovanja predlagatelja
  - 2.2 Ime ali naziv podjetja in stalni naslov ali registrirani kraj poslovanja proizvajalca(-ev) ali uvoznika(-ov) končnega zdravila za uporabo v veterinarski medicini ter ime ali naziv podjetja in stalni naslov ali registrirani kraj poslovanja proizvajalca učinkovin(-e)
  - 2.3 Ime in naslov obratov, vključenih v različne faze proizvodnje, uvoza, nadzora in sprostitev serije
3. Ime zdravila za uporabo v veterinarski medicini
  - 3.1 Ime zdravila za uporabo v veterinarski medicini in anatomsko-terapevtsko-kemijska veterinarska oznaka (ATCvet Code)
  - 3.2 Učinkovina(-e) in, po potrebi, vehikel)
  - 3.3 Jakost ali, v primeru imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini, biološka aktivnost, potenca ali titer
  - 3.4 Farmacevtska oblika
  - 3.5 Pot uporabe
  - 3.6 Ciljne vrste
4. Informacije o proizvodnji in farmakovigilanci
  - 4.1 Dokazilo o dovoljenju za proizvodnjo ali potrdilo o dobri proizvodni praksi
  - 4.2 Referenčna številka glavnega dosjeja o sistemu farmakovigilance
5. Informacije o zdravilu za uporabo v veterinarski medicini
  - 5.1 Predlagani povzetek glavnih značilnosti zdravila, sestavljen v skladu s členom 35
  - 5.2 Opis končnega pakiranja zdravila za uporabo v veterinarski medicini, vključno z ovojnino in označevanjem.
  - 5.3 Predlagano besedilo na stični ovojnini, zunanji ovojnini in v navodilih za uporabo v skladu s členi 10 do 16
6. Druge informacije
  - 6.1 Seznam držav, v katerih je bilo izdano ali preklicano dovoljenje za promet z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini
  - 6.2 Izvodi vseh povzetkov glavnih značilnosti zdravila, kot so vključeni v pogoje dovoljenj za promet, ki jih izdajo države članice
  - 6.3 Seznam držav, v katerih je bila vloga vložena ali zavrnjena
  - 6.4 Seznam držav članic, v katerih se zdravilo za uporabo v veterinarski medicini daje v promet
  - 6.5 Kritična izvedenska poročila o kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

▼ **M1***PRILOGA II***ZAHTEVE IZ TOČKE (B) ČLENA 8(1)****Kazalo****ODDELEK I SPLOŠNA NAČELA IN ZAHTEVE**

- I.1 Splošna načela**
- I.2 Zahteve glede sestave dokumentacije**
  - I.2.1 Del 1: Povzetek dokumentacije**
  - I.2.2 Del 2: Dokumentacija o kakovosti (fizikalno-kemijske, biološke ali mikrobiološke informacije)**
  - I.2.3 Del 3: Dokumentacija o varnosti (preskusi varnosti in ostankov)**
  - I.2.4 Del 4: Dokumentacija o učinkovitosti (predklinične študije in klinična preskušanja)**
  - I.2.5 Podrobne zahteve za različne vrste zdravil za uporabo v veterinarski medicini ali dokumentacij vlog za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom**

**ODDELEK II ZAHTEVE ZA ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI, RAZEN ZA BIOLOŠKA ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI**

- II.1 Del 1: Povzetek dokumentacije**
- II.2 Del 2: Dokumentacija o kakovosti (fizikalno-kemijske, biološke ali mikrobiološke informacije)**
  - II.2A Opis zdravila**
    - II.2A1 Kvalitativna in kvantitativna sestava**
    - II.2A2 Razvoj zdravila**
    - II.2B Opis načina proizvodnje**
    - II.2C Proizvodnja in kontrola vhodnih snovi**
      - II.2C1 Učinkovine**
        - II.2C1.1 Učinkovine, navedene v farmakopejah**
        - II.2C1.2 Učinkovine, ki niso navedene v farmakopejah**
        - II.2C1.3 Fizikalno-kemijske lastnosti, ki lahko vplivajo na biološko uporabnost**
      - II.2C2 Pomožne snovi**
      - II.2C3 Ovojnina (vsebniki in njihovi sistemi zapiranja)**
        - II.2C3.1 Učinkovina**
        - II.2C3.2 Končno zdravilo**
      - II.2C4 Snovi biološkega izvora**
    - II.2D Kontrolni preskusi, ki se izvajajo za izolirane intermedie med proizvodnim postopkom**
    - II.2E Kontrolni preskusi končnega zdravila**
      - II.2E1 Splošne značilnosti končnega zdravila**
      - II.2E2 Identifikacija in določanje vsebnosti učinkovin**
      - II.2E3 Identifikacija in določanje vsebnosti komponent pomožnih snovi**
      - II.2E4 Mikrobiološke kontrole**
      - II.2E5 Konsistentnost med serijami**
      - II.2E6 Druge kontrole**

**▼ M1**

- II.2F **Preskus stabilnosti**
  - II.2F1 **Učinkovine**
  - II.2F2 **Končno zdravilo**
  - II.2G **Druge informacije**
- II.3 **Del 3: Dokumentacija o varnosti (preskusi varnosti in ostankov)**
  - II.3A **Preskusi varnosti**
    - II.3A1 **Natančna identifikacija zdravila in njegovih učinkovin**
    - II.3A2 **Farmakologija**
      - II.3A2.1. **Farmakodinamika**
      - II.3A2.2. **Farmakokinetika**
    - II.3A3 **Toksikologija**
    - II.3A4 **Druge zahteve**
      - II.3A.4.1. **Posebne študije**
      - II.3A.4.2. **Ugotovitve pri ljudeh**
      - II.3A.4.3. **Razvoj odpornosti in povezano tveganje pri ljudeh**
    - II.3A5 **Varnost za uporabnike**
    - II.3A6 **Ocena tveganja za okolje**
  - II.3B **Preskusi ostankov**
    - II.3B1 **Identifikacija zdravila**
    - II.3B2 **Deplecija ostankov (metabolizem in kinetika ostankov)**
    - II.3B3 **Analitska metoda za ostanke**
- II.4 **Del 4: Dokumentacija o učinkovitosti (predklinične študije in klinična preskušanja)**
  - II.4A **Predklinične študije**
    - II.4A1 **Farmakologija**
      - II.4A.1.1 **Farmakodinamika**
      - II.4A.1.2 **Farmakokinetika**
    - II.4A2 **Razvoj odpornosti in s tem povezano tveganje pri živalih**
    - II.4A3 **Določitev in potrditev odmerka**
    - II.4A4 **Toleranca pri ciljni živalski vrsti**
  - II.4B **Klinična preskušanja**
    - II.4B1 **Splošna načela**
    - II.4B2 **Dokumentacija**
      - II.4AB2.1 **Rezultati predkliničnih študij**
      - II.4AB2.2 **Rezultati kliničnih preskušanj**

**▼ M1**

ODDELEK III ZAHTEVE ZA BIOLOŠKA ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

ODDELEK IIIa ZAHTEVE ZA BIOLOŠKA ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI, RAZEN ZA IMUNOLOŠKA ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

IIIa.1 **Del 1: Povzetek dokumentacije**

IIIa.2 **Del 2: Dokumentacija o kakovosti (fizikalno-kemijske, biološke ali mikrobiološke informacije)**

IIIa.2A **Opis zdravila**

IIIa.2A1 **Kvalitativna in kvantitativna sestava**

IIIa.2A2 **Razvoj zdravila**

IIIa.2A3 **Karakterizacija**

IIIa.2A3.1. **Pojasnitev strukture in drugih značilnosti**

IIIa.2A3.2. **Nečistoče**

IIIa.2B **Opis načina proizvodnje**

IIIa.2C **Proizvodnja in kontrola vhodnih snovi**

IIIa.2C1 **Vhodne snovi, navedene v farmakopejah**

IIIa.2C2 **Vhodne snovi, ki niso navedene v farmakopeji**

IIIa.2C2.1 **Vhodne snovi biološkega izvora**

IIIa.2C2.2 **Vhodne snovi nebiološkega izvora**

IIIa.2D **Kontrolni preskusi med proizvodnim postopkom**

IIIa.2E **Kontrolni preskusi končnega zdravila**

IIIa.2E1 **Specifikacija končnega zdravila**

IIIa.2E2 **Opisi metod in potrditev preskusov sproščanja**

IIIa.2E3. **Referenčni standardi ali snovi**

IIIa.2F **Konsistentnost med serijami**

IIIa.2F1. **Učinkovina**

IIIa.2F2. **Končno zdravilo**

IIIa.2G **Preskusi stabilnosti**

IIIa.2H **Druge informacije**

IIIa.3 **Del 3: Dokumentacija o varnosti (preskusi varnosti in ostankov)**

IIIa.3A **Preskusi varnosti**

IIIa.3A1 **Natančna identifikacija zdravila in njegovih učinkovin:**

IIIa.3A2 **Farmakologija**

IIIa.3A2.1 **Farmakodinamika**

IIIa.3A2.2 **Farmakokinetika**

IIIa.3A3 **Toksikologija**

IIIa.3A3.1 **Toksičnost enkratnega odmerka**

IIIa.3A3.2 **Toksičnost pri ponovljenih odmerkih**

**▼ M1**

- IIIa.3A3.3 Toleranca pri ciljni vrsti
- IIIa.3A3.4 Reprodiktivna toksičnost, vključno z razvojno toksičnostjo
- IIIa.3A3.5. Genotoksičnost
- IIIa.3A3.6. Rakotvornost
- IIIa.3A3.7. Izjeme
- IIIa.3A4 Druge zahteve
- IIIa.3A4.1 Posebne študije
- IIIa.3A4.2 Ugotovitve pri ljudeh
- IIIa.3A4.3 Razvoj odpornosti in povezano tveganje pri ljudeh
- IIIa.3A5 Varnost za uporabnike
- IIIa.3A6 Ocena tveganja za okolje
- IIIa.3A6.1. Ocena tveganja za okolje pri zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki ne vsebujejo gensko spremenjenih organizmov ali niso sestavljena iz njih
- IIIa.3A6.2. Ocena tveganja za okolje pri zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo gensko spremenjene organizme ali so sestavljena iz njih
- IIIa.3B Preskusi ostankov
- IIIa.3B1 Identifikacija zdravila
- IIIa.3B2 Deplecija ostankov
- IIIa.3B3 Analitska metoda za ostanke
- IIIa.4 Del 4: Dokumentacija o učinkovitosti (predklinične študije in klinična preskušanja)
- IIIa.4A Predklinične študije
- IIIa.4A1 Farmakologija
- IIIa.4A1.1 Farmakodinamika
- IIIa.4A1.2 Farmakokinetika
- IIIa.4A2 Razvoj odpornosti in s tem povezano tveganje pri živalih
- IIIa.4A3 Določitev in potrditev odmerka
- IIIa.4A4 Toleranca pri ciljni živalski vrsti
- IIIa.4B Klinična preskušanja
- IIIa.4B1. Splošna načela
- IIIa.4B2. Dokumentacija
- IIIa.4B2.1. Rezultati predkliničnih študij
- IIIa.4B2.2. Rezultati kliničnih preskušanj

**▼ M1****ODDELEK IIIb ZAHTEVE ZA IMUNOLOŠKA ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI**

- IIIb.1 **Del 1: Povzetek dokumentacije**
  - IIIb.2 **Del 2: Dokumentacija o kakovosti (fizikalno-kemijske, biološke in mikrobiološke informacije)**
    - IIIb.2.A **Opis zdravila**
      - IIIb.2.A1 **Kvalitativna in kvantitativna sestava**
      - IIIb.2.A2 **Razvoj zdravila**
    - IIIb.2.B **Opis načina proizvodnje**
    - IIIb.2.C **Proizvodnja in kontrola vhodnih snovi**
      - IIIb.2.C1 **Vhodne snovi, navedene v farmakopejah**
      - IIIb.2.C2 **Vhodne snovi, ki niso navedene v farmakopeji**
        - IIIb.2.C2.1 **Vhodne snovi biološkega izvora**
        - IIIb.2.C2.2 **Vhodne snovi nebiološkega izvora**
    - IIIb.2.D **Kontrolni preskusi med proizvodnim postopkom**
    - IIIb.2.E **Kontrolni preskusi končnega zdravila**
    - IIIb.2.F **Konsistentnost med serijami**
    - IIIb.2.G **Preskusi stabilnosti**
    - IIIb.2.H **Druge informacije**
  - IIIb.3 **Del 3: Dokumentacija o varnosti (preskusi varnosti in ostankov)**
    - IIIb.3A **Splošne zahteve**
    - IIIb.3B **Predklinične študije**
    - IIIb.3C **Klinična preskušanja**
    - IIIb.3D **Ocena tveganja za okolje**
    - IIIb.3E **Ocena, ki se zahteva za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo gensko spremenjene organizme ali so sestavljena iz njih**
    - IIIb.3F **Preskusi ostankov, ki se vključijo v predklinične študije**
  - IIIb.4 **Del 4: Dokumentacija o učinkovitosti (predklinične študije in klinična preskušanja)**
    - IIIb.4A **Splošne zahteve**
    - IIIb.4B **Predklinične študije**
    - IIIb.4C **Klinična preskušanja**
- ODDELEK IV ZAHTEVE ZA POSEBNE VLOGE ZA PRIDOBITEV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- IV.1 **Vloge za generična zdravila za uporabo v veterinarski medicini**
  - IV.2 **Vloge za hibridna zdravila za uporabo v veterinarski medicini**
  - IV.3 **Vloge za kombinirana zdravila za uporabo v veterinarski medicini**
  - IV.4 **Vloge na podlagi informirane privolitve**
  - IV.5 **Vloge na podlagi bibliografskih podatkov**
  - IV.6 **Vloge za omejene trge**
  - IV.7 **Vloge v izjemnih okoliščinah**



**▼ M1****ODDELEK V ZAHTEVE ZA VLOGE ZA PRIDOBITEV DOVOLJENJA ZA PROMET ZA DOLOČENA ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI**

- V.1 Zdravila za uporabo v veterinarski medicini za nove terapije**
  - V.1.1 Splošne zahteve**
  - V.1.2 Zahteve glede kakovosti**
  - V.1.3 Zahteve glede varnosti**
  - V.1.4 Zahteve glede učinkovitosti**
  - V.1.5 Posebne podatkovne zahteve za določene vrste zdravil za nove terapije**
    - V.1.5.1 Načela**
    - V.1.5.2 Zdravila za uporabo v veterinarski medicini za gensko terapijo**
    - V.1.5.3 Zdravila za uporabo v veterinarski medicini za regenerativno medicino, tkivno inženirstvo in celično terapijo**
    - V.1.5.4 Zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, posebej zasnovano za bakteriofagno terapijo**
    - V.1.5.5 Zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, izdelano z nanotehnologijami**
    - V.1.5.6 Zdravila za terapijo z negativno usmerjeno RNK in terapijo z RNK-interferenco**
- V.2 Glavni dosje o antigenu cepiva**
- V.3 Dokumentacija za več sevov**
- V.4 Tehnologija platforme za cepiva**
- V.5 Dovoljena homeopatska zdravila za uporabo v veterinarski medicini**

▼ **M1**

## ODDELEK I

## SPLOŠNA NAČELA IN ZAHTEVE

- I.1 Splošna načela**
- I.1.1 Dokumentacija, priložena vlogi za pridobitev dovoljenja za promet v skladu s členi 8 in 18 do 25, se predloži v skladu z zahtevami iz te priloge, pri čemer se upoštevajo smernice, ki jih objavi Komisija, in zahteve glede elektronske oblike, ki jih objavi Agencija.
- I.1.2 Predlagatelj pri pripravi dokumentacije za vlogo za pridobitev dovoljenja za promet upoštevajo tudi najsodobnejše znanje na področju veterinarske medicine ter znanstvene smernice v zvezi s kakovostjo, varnostjo in učinkovitostjo zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki jih objavi Agencija.
- I.1.3 Pri zdravilih za uporabo v veterinarski medicini se za ustrezne dele dokumentacije uporabljajo vse ustrezne monografije Evropske farmakopeje, vključno s splošnimi monografijami in splošnimi poglavji.
- I.1.4 Proizvodni postopki za učinkovine in končna zdravila so v skladu z dobro proizvodno prakso.
- I.1.5 V vlogo se vključijo vse za izdelek ugodne ali neugodne informacije, ki so pomembne za oceno zadevnega zdravila za uporabo v veterinarski medicini. Še zlasti se predložijo vsi pomembni podatki za vsako nedokončano ali opuščeno študijo ali preskušanje v zvezi z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini.

▼ **M2**

- I.1.6 Farmakološke in toksikološke študije, študije o ostankih ter predklinične študije o varnosti se izvedejo v skladu z določbami glede dobre laboratorijske prakse iz direktiv 2004/10/ES <sup>(1)</sup> in 2004/9/ES <sup>(2)</sup> Evropskega parlamenta in Sveta.

▼ **M1**

- I.1.7 Vsi poskusi na živalih se izvajajo ob upoštevanju načel iz Direktive 2010/63/EU, ne glede na kraj izvajanja poskusov.
- I.1.8 Dokumentacija kot ločen dokument vključuje oceno tveganja za okolje v zvezi s sprostitevjo zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo gensko spremenjene organizme (GSO) v smislu člena 2 Direktive 2001/18/ES Evropskega parlamenta in Sveta ali so sestavljena iz njih. Informacije se predložijo v skladu z določbami Direktive 2001/18/ES ob upoštevanju smernic, ki jih objavi Komisija.
- I.1.9 Predlagatelj v delu 1 dokumentacije za vlogo za pridobitev dovoljenja za promet potrdi, da za nobene predložene podatke, pomembne za kakovost, varnost in učinkovitost zdravila za uporabo v veterinarski medicini, vključno z javno dostopnimi podatki, ne velja varstvo tehnične dokumentacije.

<sup>(1)</sup> Direktiva 2004/10/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 11. februarja 2004 o usklajevanju zakonov in drugih predpisov o uporabi načel dobre laboratorijske prakse ter preverjanju njihove uporabe pri preskusih kemičnih snovi (UL L 50, 20.2.2004, str. 44).

<sup>(2)</sup> Direktiva 2004/9/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 11. februarja 2004 o inšpekcijskih pregledih in preverjanju dobre laboratorijske prakse (DLP) (UL L 50, 20.2.2004, str. 28).

▼ **M1****I.2 Zahteve glede sestave dokumentacije**

Vsako dokumentacijo za vlogo za pridobitev dovoljenja za promet za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini sestavljajo naslednji deli:

**I.2.1 Del 1: Povzetek dokumentacije**

Del 1 vključuje upravne informacije, kot so navedene v Prilogi I, kot sledi:

(a) del 1A: točke 1 do 4 in 6.1 do 6.4;

(b) del 1B: točka 5;

(c) del 1C: točka 6.5.

Kar zadeva točko 5.1 dela 1B v povezavi s točko (l) člena 35(1), vloga, v kateri se predlaga razvrstitev zdravila za uporabo v veterinarski medicini med zdravila, „za katera ni potreben veterinarski recept“, vključuje kritičen pregled značilnosti zdravila za utemeljitev primernosti take razvrstitve ob upoštevanju varnosti za ciljne in neciljne živali, javnega zdravja in varstva okolja, kot je opredeljeno v merilih iz točk (a) do (g) člena 34(3).

Vsako kritično izvedensko poročilo se pripravi ob upoštevanju najnovejših znanstvenih spoznanj ob predložitvi vloge. Vsebuje oceno različnih preskusov in preskušanj iz dokumentacije vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom ter obravnava vse vidike, pomembne za oceno kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini. V njem se navedejo podrobni rezultati predloženih preskusov in preskušanj ter natančni bibliografski sklici. Zagotovijo se kopije navedenih bibliografskih sklicev.

Kritična izvedenska poročila podpiše in datira izvedenec, ki je avtor poročila, priložijo pa se tudi informacije o izobrazbi, usposabljanju ter poklicnih izkušnjah izvedenca. Z izjavo se opredeli tudi poslovna povezava med izvedencem in predlagateljem.

Kritična izvedenska poročila in dodatki vsebujejo natančne in jasne navzkrižne sklice na informacije, ki jih vsebuje tehnična dokumentacija.

Kadar se del 2 predloži v obliki skupnega tehničnega dokumenta, se za kritično izvedensko poročilo o kakovosti uporabi splošni povzetek kakovosti.

Pri delih 3 in 4 kritično izvedensko poročilo vključuje tudi v preglednici prikazan povzetek vse tehnične dokumentacije in ustreznih podatkov, ki so bili predloženi.

**I.2.2 Del 2: Dokumentacija o kakovosti (fizikalno-kemijske, biološke ali mikrobiološke informacije)**

- (1) Za učinkovine in končna zdravila za uporabo v veterinarski medicini (fizikalno-kemijskih, bioloških ali mikrobioloških) podatki o farmaceutski kakovosti vključujejo informacije o proizvodnem postopku, karakterizaciji in lastnostih, postopkih in zahtevah za nadzor kakovosti in o stabilnosti ter opis sestave, razvoja in pakiranja zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

**▼ M1**

- (2) Uporabljajo se vse monografije, vključno s specifičnimi monografijami, splošnimi monografijami in splošnimi poglavji Evropske farmakopeje. Za imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini se uporabljajo vse monografije, vključno s specifičnimi monografijami, splošnimi monografijami in splošnimi poglavji Evropske farmakopeje, razen če je utemeljeno drugače. Če ni monografije Evropske farmakopeje, se lahko uporabi monografija farmakopeje države članice. Kadar ni snov opisana niti v Evropski farmakopeji niti v farmakopeji države članice, se lahko sprejme skladnost z monografijo farmakopeje tretje države, če se dokaže njena ustreznost; v takih primerih predlagatelj predloži kopijo monografije in po potrebi njen prevod. Predložijo se podatki, ki dokazujejo, da monografija omogoča ustrezen nadzor kakovosti snovi.
- (3) Če se uporabijo preskusi, ki niso navedeni v farmakopeji, se njihova uporaba utemelji z zagotovitvijo dokaza, da bi materiali, če bi bili preskušeni v skladu s farmakopejo, izpolnjevali zahteve glede kakovosti iz ustrezne monografije farmakopeje.
- (4) Pri vseh postopkih preskušanja za analizo in nadzor kakovosti se upoštevajo uveljavljene smernice in zahteve. Predložijo se rezultati potrjenih študij. Vsi postopki preskušanja se opišejo dovolj podrobno, da se lahko obnovijo v kontrolnih preskusih, izvedenih na zahtevo pristojnega organa, in da jih lahko pristojni organ ustrezno oceni. Primerno se opišejo vse posebne naprave in oprema, ki se lahko uporabljajo, po potrebi s shemo. Formulam laboratorijskih reagentov se po potrebi doda metoda priprave. Pri postopkih preskušanja, vključenih v Evropsko farmakopejo ali farmakopejo države članice, se lahko ta opis nadomesti s podrobnim sklicem na zadevno farmakopejo.
- (5) Kadar je na voljo, se uporablja kemijska in biološka referenčna snov iz Evropske farmakopeje. Kadar se uporabijo drugi referenčni pripravki in standardi, se opredelijo in podrobno opišejo.
- (6) Za učinkovino in/ali končno zdravilo se lahko (fizikalno-kemijski, biološki ali mikrobiološki) podatki o farmacevtski kakovosti v dokumentacijo vključijo v obliki skupnega tehničnega dokumenta.
- (7) Za biološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini, vključno z imunološkimi zdravili, se v dokumentacijo vključijo informacije o topilih, potrebnih za izdelavo pripravka končnega zdravila. Biološko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini se šteje za eno zdravilo, tudi če je potrebnih več topil za pripravo različnih pripravkov končnega zdravila, ki so lahko primerni za uporabo po različnih poteh ali na različne načine. Topila, priložena biološkim zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, se lahko pakirajo skupaj s stekleničkami učinkovine ali ločeno.
- (8) V skladu z Direktivo 2010/63/EU in Evropsko konvencijo za zaščito vretenčarjev, ki se uporabljajo v poskusne in druge znanstvene namene, se preskusi izvajajo tako, da se uporabi najmanjše število živali in da se povzroči najmanj bolečine, trpljenja, stiske ali trajnih poškodb. Če je na voljo, se uporabi alternativni preskus *in vitro*, kadar se s tem nadomesti ali zmanjša uporaba živali ali zmanjša trpljenje.

**▼ M1****I.2.3 *Del 3: Dokumentacija o varnosti (preskusi varnosti in ostankov)***

- (1) Dokumentacija o študijah o varnosti vključuje:
- (a) zbirno poročilo o preskusih, ki so bili izvedeni v skladu s tem delom, s podrobnimi sklici na objavljeno literaturo, ki vsebuje objektivno razpravo o vseh dobljenih rezultatih. Opustitev katerega koli navedenega preskusa ali preskušanja in vključitev nadomestne vrste študije se navedeta in obrazložita;

**▼ M2**

- (b) po potrebi izjavo o upoštevanju dobre laboratorijske prakse za predklinične študije o varnosti ter razpravo o tem, kako lahko na skupno oceno tveganja vplivajo študije, ki niso skladne z dobro laboratorijsko prakso, in utemeljitev statusa neskladnosti z dobro laboratorijsko prakso.

**▼ M1**

- (2) Dokumentacija vključuje:
- (a) seznam vseh študij in preskušanj, vključenih v dokumentacijo;
- (b) utemeljitev izpustitve katere koli vrste študije ali preskušanja;
- (c) obrazložitev vključitve nadomestne vrste študije ali preskušanja;
- (d) razpravo o tem, kako lahko na skupno oceno tveganja vplivajo študije ali preskušanja, ki niso skladni z dobro laboratorijsko prakso, in utemeljitev statusa neskladnosti z dobro laboratorijsko prakso.

**I.2.4 *Del 4: Dokumentacija o učinkovitosti (predklinične študije in klinična preskušanja)***

- (1) Dokumentacija o učinkovitosti vključuje vso predklinično in klinično dokumentacijo, ugodno ali neugodno za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, da se omogoči objektivna skupna ocena razmerja med tveganji in koristmi zdravila.
- (2) Dokumentacija o študijah o učinkovitosti vključuje:
- (a) zbirno poročilo o preskusih, ki so bili izvedeni v skladu s tem delom, s podrobnimi sklici na objavljeno literaturo, ki vsebuje objektivno razpravo o vseh dobljenih rezultatih. Opustitev katerega koli navedenega preskusa ali preskušanja in vključitev nadomestne vrste študije se navedeta in obrazložita;

**▼ M2**

- (b) po potrebi izjavo o upoštevanju dobre laboratorijske prakse za predklinične študije o varnosti ter razpravo o tem, kako lahko na skupno oceno tveganja vplivajo študije, ki niso skladne z dobro laboratorijsko prakso, in utemeljitev statusa neskladnosti z dobro laboratorijsko prakso.

**▼ M1**

- (3) Dokumentacija vključuje:
- (a) seznam vseh študij, vključenih v dokumentacijo;
- (b) utemeljitev izpustitve katere koli vrste študije;
- (c) obrazložitev vključitve nadomestne vrste študije.

▼ **M1**

- (4) Namen preskušanj, ki jih opisuje ta del, je dokazati učinkovitost zdravila za uporabo v veterinarski medicini. Vse trditve predlagatelja glede lastnosti, učinkov in uporabe zdravila se v celoti podprejo z rezultati posebnih preskušanj, ki se priložijo vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom.
- (5) Vsa preskušanja učinkovitosti se izvedejo v skladu z dobro premišljenim podrobnim protokolom, ki se pripravi v pisni obliki pred začetkom preskušanja. Dobrobit poskusnih živali je pod veterinarskim nadzorom ter se v celoti upošteva pri pripravi katerega koli protokola preskušanja in pri celotnem izvajanju preskušanja.
- (6) Razen če je utemeljeno drugače, se klinična preskušanja (terenska preskušanja) izvajajo v skladu z uveljavljenimi načeli dobre laboratorijske prakse.
- (7) Pred začetkom vsakega terenskega preskušanja se pridobi in dokumentira informirana privolitev lastnika živali, ki se uporabljajo v preskušanju. Še zlasti se lastnik živali pisno obvesti o posledicah sodelovanja v preskušanju, in sicer glede poznejše odstranitve zdravljenih živali ali pridobivanja živil iz navedenih živali.

**1.2.5 Podrobne zahteve za različne vrste zdravil za uporabo v veterinarski medicini ali dokumentacij vlog za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom**

- (1) Podrobne zahteve za različne vrste zdravil za uporabo v veterinarski medicini ali posebne vrste dokumentacij vlog za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom so opredeljene v naslednjih oddelkih te priloge:
  - (a) v oddelku II so opisane standardizirane zahteve za vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, razen za biološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini;
  - (b) v oddelku III so opisane standardizirane zahteve za vloge za pridobitev dovoljenja za promet z biološkim zdravilom za uporabo v veterinarski medicini:
    - (i) v oddelku IIIa so opisane standardizirane zahteve za vloge za pridobitev dovoljenja za promet z biološkim zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, razen za imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini;
    - (ii) v oddelku IIIb so opisane standardizirane zahteve za vloge za pridobitev dovoljenja za promet z imunološkim zdravilom za uporabo v veterinarski medicini;
  - (c) v oddelku IV so opisane zahteve glede dokumentacije za posebne vrste dokumentacij vlog za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom;
  - (d) v oddelku V so opisane zahteve glede dokumentacije za določene vrste zdravil za uporabo v veterinarski medicini.

**ODDELEK II**

**ZAHTEVE ZA ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI, RAZEN ZA BIOLOŠKA ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI**

Za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, razen za biološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini, se uporabljajo naslednje podrobne zahteve, razen kadar je drugače določeno v oddelku IV.

**II.1 Del 1: Povzetek dokumentacije**

Glej oddelek I.

**II.2 Del 2: Dokumentacija o kakovosti (fizikalno-kemijske, biološke ali mikrobiološke informacije)**

**▼ M1****II.2A Opis zdravila****II.2A1 Kvalitativna in kvantitativna sestava**

- (1) Podatki o kvalitativni sestavi vseh sestavin zdravila pomenijo navedbo ali opis:
- (a) učinkovin,
  - (b) pomožnih snovi, sestavin pomožnih snovi, ne glede njihovo vrsto ali uporabljeno količino, vključno z barvili, konzervansi, adjuvanti, stabilizatorji, zgoščevalci, emulgatorji, snovmi za izboljšanje okusa in aromami,
  - (c) drugih sestavin zunanjega ovoja zdravil za uporabo v veterinarski medicini (kapsul, želatinskih kapsul, intraruminalnih naprav), ki jih žival zaužije ali se kako drugače dajejo živalim,
  - (d) vseh ustreznih podatkov o stični ovojnini in po potrebi zunanji ovojnini, in kadar je to ustrezno, načinu zapiranja ovojnine ter podatkov o pripomočkih, s katerimi se zdravilo za uporabo v veterinarski medicini uporablja ali daje in ki bodo priloženi zdravilu.
- (2) Običajna terminologija, ki se uporablja pri opisovanju sestavin zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ne glede na uporabo drugih določb člena 8 pomeni:
- (a) pri snoveh, ki so navedene v Evropski farmakopeji ali, v nasprotnem primeru, v farmakopeji ene od držav članic, glavni naslov v glavi zadevne monografije s sklicem na zadevno farmakopejo;
  - (b) pri drugih snoveh mednarodno nelastniško ime (INN), ki ga priporoča Svetovna zdravstvena organizacija, ki ga lahko spremlja drugo nelastniško ime, ali kadar ti imeni ne obstajata, natančno znanstveno oznako;
  - (c) pri sestavinah, ki nimajo mednarodnega nelastniškega imena ali natančne znanstvene oznake, se v izjavi opiše, kako in iz česa so pripravljene, in kadar je to ustrezno, se dodajo še drugi ustrezni podatki;
  - (d) pri barvilih označitev s kodo „E“, ki jim je dodeljena v skladu z Direktivo 2009/35/ES Evropskega parlamenta in Sveta.
- (3) Za podrobne podatke o kvantitativni sestavi vseh učinkovin in pomožnih snovi v zdravilu za uporabo v veterinarski medicini je treba glede na zadevno farmacevtsko obliko za vsako zdravilno učinkovino in pomožno snov navesti maso ali število enot biološke aktivnosti na enoto odmerka ali enoto mase ali volumna.
- (4) Enote biološke aktivnosti se uporabljajo za snovi, ki jih ni mogoče kemijsko opredeliti. Uporabi se mednarodna enota biološke aktivnosti, če je opredeljena. Če mednarodna enota ni opredeljena, se enote biološke aktivnosti izrazijo tako, da zagotavljajo nedvoumne informacije o aktivnosti snovi, in sicer z enotami Evropske farmakopeje, kadar je to ustrezno.

▼ **M1**

- (5) Kvantitativna sestava se dopolni:
- (a) pri pripravkih z enkratnim odmerkom: z maso ali enotami biološke aktivnosti za vsako učinkovino v enem vsebniku ob upoštevanju uporabnega volumna zdravila po rekonstituciji, kadar je to ustrezno;
  - (b) pri zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki se dajejo po kapljicah: z maso ali enotami biološke aktivnosti za vsako učinkovino, ki jo vsebuje kapljica ali tako število kapljic, ki ustreza 1 ml ali 1 g pripravka;
  - (c) pri farmacevtskih oblikah, ki se dajejo v odmerjenih količinah: z maso ali enotami biološke aktivnosti za vsako učinkovino na odmerjeno količino.
- (6) Za učinkovine, ki so prisotne v obliki spojin ali derivatov, se količina izrazi s skupno maso, in če je potrebno ali ustrezno, z maso aktivnega dela ali delov molekule.
- (7) Pri zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo učinkovino, ki je prvič predmet vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v Uniji, se količina učinkovine, ki je sol ali hidrat, sistematično izrazi z maso aktivnega dela ali delov molekule. Pri vseh zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, za katera se pozneje pridobi dovoljenje za promet v državah članicah, se kvantitativna sestava za isto učinkovino izrazi na enak način.

**II.2A2 Razvoj zdravila**

- (1) Predloži se obrazložitev izbire sestave, sestavin, ovojnine, predvidene funkcije pomožnih snovi v končnem zdravilu in proizvodnega postopka, vključno z utemeljitvijo izbire postopka in podatki o postopkih sterilizacije in/ali aseptičnih postopkih, uporabljenih pri končnem zdravilu. Obrazložitev se podpre z znanstvenimi podatki o farmacevtskem razvoju. Navede in obrazloži se morebitni presežek. Dokaže se, da mikrobiološke lastnosti (mikrobiološka čistost in protimikrobna aktivnost) in navodila za uporabo ustrezajo predvideni uporabi zdravila za uporabo v veterinarski medicini, kakor je opredeljeno v dokumentaciji vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom.
- (2) Študija o medsebojnih vplivih med končnim zdravilom in primarno ovojnino se predloži, če obstaja možnost tveganja za takšne medsebojne vplive, zlasti pri pripravkih za vbrizgavanje.
- (3) Predlagane velikosti pakiranj se utemeljijo glede na predlagano pot uporabe, odmerjanje in ciljno vrsto, zlasti za protimikrobne snovi (učinkovine).
- (4) Kadar je končnemu zdravilu priložena dozirna naprava, se dokaže točnost odmerkov.
- (5) Kadar je pri končnem zdravilu priporočena uporaba spremljevalnega preskusa (npr. diagnostičnega preskusa), se zagotovijo ustrezne informacije o testu.
- (6) Pri zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, namenjenih vključitvi v krmo, se predložijo informacije o stopnjah vključitve, homogenosti v krmi in ustreznosti/primernosti krme ter navodila za vključitev.



**▼ M1****II.2B Opis načina proizvodnje**

- (1) Opis načina proizvodnje, ki je priložen vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v skladu s členom 8, se pripravi tako, da zagotavlja ustrezen strnjen pregled značilnosti uporabljenih postopkov.
- (2) Za ta namen opis vsebuje vsaj:
  - (a) dejansko proizvodno formulo za predlagane velikosti komercialne serije s podrobnimi podatki o kvantitativni sestavi uporabljenih snovi. Navedejo se vse snovi, ki se v proizvodnem postopku lahko izgubijo; navedejo se vsi presežki;
  - (b) opis različnih stopenj proizvodnje z informacijami o operativnih pogojih postopka, in sicer v obliki besedilnega opisa in diagrama poteka postopka;
  - (c) v primeru neprekinjene proizvodnje vse podrobnosti o sprejetih previdnostnih ukrepih za zagotovitev homogenosti končnega zdravila. Zagotovijo se informacije o tem, kako je opredeljena serija (npr. izrazi se s časovnim obdobjem ali količino zdravila, lahko tudi v razponih);
  - (d) seznam medprocesnih kontrol, ki vključuje stopnjo proizvodnje, na kateri se izvedejo, in merila za sprejemljivost;
  - (e) eksperimentalne študije, ki potrjujejo proizvodni postopek, in po potrebi shemo postopka potrditve za serije obsega proizvodnje;
  - (f) pri sterilnih zdravilih, kadar se uporabljajo nefarmakopejski sterilizacijski pogoji, podatke o uporabljenih postopkih sterilizacije in/ali aseptičnih postopkih.

**II.2C Proizvodnja in kontrola vhodnih snovi**

- (1) V tej točki „vhodne snovi“ pomenijo učinkovine, pomožne snovi in ovojnino (stično ovojnino s sistemom zapiranja, in če je to ustrezno, zunanjo ovojnino ter katero koli dozirno napravo, priloženo zdravilu za uporabo v veterinarski medicini).
- (2) V dokumentaciji se navedejo specifikacije in informacije o preskusih, ki se izvajajo za nadzor kakovosti vseh serij vhodnih snovi.
- (3) Rutinski preskusi, ki se izvajajo za vhodne snovi, se izvajajo enako, kot je navedeno v dokumentaciji.
- (4) Kadar je Evropski direktorat za kakovost zdravil in zdravstvenega varstva za vhodno snov, učinkovino ali pomožno snov že izdal potrdilo o ustreznosti, je navedeno potrdilo sklic na ustrezno monografijo Evropske farmakopeje.
- (5) V primeru sklica na potrdilo o ustreznosti proizvajalec pisno zagotovi predlagatelju, da se proizvodni postopek ni spremenil, odkar je Evropski direktorat za kakovost zdravil in zdravstvenega varstva izdal potrdilo o ustreznosti. Če je v potrdilu izpolnjeno in podpisano polje „okence o dostopu“, se navedena zahteva šteje za izpolnjeno, ne da bi bilo potrebno dodatno zagotovilo.

▼ **M1**

- (6) Za vhodne snovi se predložijo potrdila o analizi, da se dokaže skladnost z opredeljenimi specifikacijami.

**II.2C1 Učinkovine**

- (1) Zahtevani podatki se predložijo na enega od treh načinov, opredeljenih v točkah 2 do 4.

- (2) Predložijo se navedeni podatki:

- (a) informacije o identiteti in strukturi učinkovine ter seznam njenih fizikalno-kemijskih in drugih pomembnih lastnosti, zlasti fizikalno-kemijskih lastnosti, ki lahko vplivajo na varnost in učinkovitost učinkovine. Kadar je to ustrezno, dokazi o molekularni strukturi vključujejo shematično aminokislinsko zaporedje in relativno molekularno maso;
- (b) informacije o proizvodnem postopku vključujejo opis proizvodnega postopka učinkovine, ki je zaveza predlagatelja za proizvodnjo učinkovine. Navede se seznam vseh snovi, potrebnih za proizvodnjo učinkovin, in opredeli, kje v postopku se posamezne snovi uporabljajo. Predložijo se informacije o kakovosti in nadzoru navedenih snovi. Navedejo se informacije, ki dokazujejo, da snovi izpolnjujejo standarde, ustrezne za njihovo predvideno uporabo;
- (c) informacije o nadzoru kakovosti vključujejo preskuse (vključno z merili za sprejemljivost), izvedene za vsak kritičen korak, informacije o kakovosti in kontroli intermediatov ter študije potrditve postopka in/ali ocenjevanja, kot je ustrezno. Po potrebi vključujejo tudi podatke o potrditvi analitskih metod, ki se uporabljajo za učinkovino;
- (d) v informacijah o nečistočah se navedejo predvidene nečistoče ter ravni in narava ugotovljenih nečistoč. Kadar je to ustrezno, se navedejo tudi informacije o varnosti navedenih nečistoč.

- (3) Glavni dosje o učinkovini

Za nebiološko učinkovino lahko predlagatelj uredi, da njen proizvajalec informacije o učinkovini iz točke 2 predloži neposredno pristojnim organom kot glavni dosje o učinkovini. V tem primeru proizvajalec učinkovine predlagatelju zagotovi vse podatke (predlagateljev del glavnega dosjeja o učinkovini), ki bi jih ta lahko potreboval pri prevzemanju odgovornosti za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini. Kopija podatkov, ki jih proizvajalec učinkovine zagotovi predlagatelju, se vključi v dokumentacijo zdravila. Proizvajalec učinkovine predlagatelju pisno potrdi, da zagotavlja konsistentnost med serijami ter da ne bo spreminjal proizvodnega postopka ali specifikacij brez obvestila predlagatelju.

- (4) Potrdilo o ustreznosti, ki ga izda Evropski direktorat za kakovost zdravil in zdravstvenega varstva

Predložijo se potrdilo o ustreznosti in vsi dodatni podatki, pomembni za farmacevtsko obliko, ki ni zajeta v potrdilu o ustreznosti.

**▼ M1****II.2C1.1 Učinkovine, navedene v farmakopejah**

- (1) Za učinkovine, ki izpolnjujejo zahteve Evropske farmakopeje, ali, v nasprotnem primeru, farmakopeje ene od držav članic, se šteje, da v zadostni meri izpolnjujejo pogoje iz člena 8. V tem primeru se opis analitskih metod in postopkov v vsakem ustreznem oddelku nadomesti z ustreznim sklicem na zadevno farmakopejo.
- (2) Kadar specifikacija iz monografije Evropske farmakopeje ali nacionalne farmakopeje države članice ne zadostuje za zagotovitev kakovosti snovi, lahko pristojni organi od predlagatelja zahtevajo ustrežnejše specifikacije, vključno z merili za sprejemljivost za specifične nečistoče, določenimi s potrjenimi postopki preskušanja.
- (3) Pristojni organi obvestijo organe, odgovorne za zadevno farmakopejo. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom organom zadevne farmakopeje predloži podatke o domnevni pomanjkljivosti in dodatnih uporabljenih specifikacijah.

**II.2C1.2 Učinkovine, ki niso navedene v farmakopejah**

- (1) Učinkovine, ki niso navedene v nobeni farmakopeji, se opišejo v obliki monografije po naslednjih poglavjih:
  - (a) ime sestavine, ki izpolnjuje zahteve iz točke 2 dela II.2A1, se dopolni z morebitno blagovno ali znanstveno sopomenko;
  - (b) opredelitev snovi, opisane v podobni obliki, kot se uporablja v Evropski farmakopeji, spremljajo vse potrebne utemeljitve, zlasti glede molekulske strukture. Kadar se snovi lahko opišejo le z načinom proizvodnje, je opis dovolj podroben, da se lahko opredeli snov s konstantno sestavo in konstantnimi učinki;
  - (c) metode identifikacije se lahko opišejo v obliki celotnih tehnik, kot se uporabljajo za proizvodnjo snovi, ter v obliki preskusov, ki jih je treba izvajati rutinsko;
  - (d) preskusi čistosti se opišejo za vsako posamezno predvidljivo nečistočo, zlasti za tiste, ki imajo lahko škodljiv učinek, in po potrebi tiste, ki bi v kombinaciji snovi, na katere se vloga nanaša, lahko imele škodljiv učinek na stabilnost zdravila ali bi lahko popačile analitske rezultate;
  - (e) opišejo se preskusi in merila za sprejemljivost kontrolnih parametrov, pomembnih za končno zdravilo, kot je sterilnost, po potrebi pa se potrjujejo tudi metode;
  - (f) pri kompleksnih snoveh rastlinskega ali živalskega izvora se razlikuje med primeri, ko je zaradi farmakoloških učinkov potrebna kemijska, fizikalna ali biološka kontrola glavnih komponent, in primeri, ko snovi vsebujejo eno ali več skupin učinkovin s podobnim delovanjem, za katere se lahko sprejme enotna metoda analize

▼ **M1**

- (2) Z navedenimi podatki se dokaže, da je predlagani sklop postopkov preskušanja zadosten za nadzor kakovosti učinkovine iz opredeljenega vira.

**II.2C1.3. Fizikalno-kemijske lastnosti, ki lahko vplivajo na biološko uporabnost**

Kot del splošnega opisa učinkovin se, če je od njih odvisna biološka uporabnost zdravila za uporabo v veterinarski medicini, predložijo naslednji podatki o učinkovinah:

- (a) kristalinična oblika in topnost,
- (b) velikost delcev,
- (c) stopnja vsebnosti vlage,
- (d) porazdelitveni koeficient olje/voda,
- (e) vrednosti pK/pH.

Točke (a) do (c) se ne uporabljajo za snovi, ki se uporabljajo samo v raztopinah.

**II.2C2 Pomožne snovi**

- (1) Za pomožne snovi, ki izpolnjujejo zahteve Evropske farmakopeje, ali, v nasprotnem primeru, farmakopeje ene od držav članic, se šteje, da v zadostni meri izpolnjujejo pogoje iz člena 8. V tem primeru se opis analitskih metod in postopkov v vsakem ustreznem oddelku nadomesti z ustreznim sklicem na zadevno farmakopejo. Po potrebi zahteve monografije dopolnjujejo dodatni preskusi za kontrolo parametrov, kot so velikost delcev, sterilnost in/ali ostanek topil.
- (2) Kadar monografija farmakopeje ne obstaja, se predlaga in utemelji specifikacija. Za učinkovino se upoštevajo zahteve za specifikacije iz točk (a) do (e) dela II.2C1.2(1). Predložijo se predlagane metode in podatki o potrditvi, ki jih podpirajo.
- (3) Predloži se izjava, ki potrjuje, da barvila, ki se uporabljajo v zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, izpolnjujejo zahteve iz Direktive 2009/35/ES Evropskega parlamenta in Sveta <sup>(3)</sup>, razen kadar se vloga za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom nanaša na nekatera zdravila za uporabo v veterinarski medicini za lokalno uporabo, kot so medicinski ovratniki in ušesne znamke.
- (4) Predloži se izjava, ki potrjuje, da uporabljena barvila izpolnjujejo merila čistosti iz Uredbe Komisije (EU) št. 231/2012 <sup>(4)</sup>.
- (5) Za nove pomožne snovi, tj. pomožne snovi, ki se v zdravilu za uporabo v veterinarski medicini v Uniji uporabljajo prvič ali imajo novo pot uporabe, se predložijo podatki o proizvodnji, karakterizaciji in kontrolah ter sklici v podporo podatkom o klinični in neklinični varnosti. Za barvila se izjave o skladnosti iz točk 3 in 4 štejejo za zadostne.

<sup>(3)</sup> Direktiva 2009/35/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 23. aprila 2009 o barvilih, ki se lahko dodajajo zdravilom (UL L 109, 30.4.2009, str. 10).

<sup>(4)</sup> Uredba Komisije (EU) št. 231/2012 z dne 9. marca 2012 o določitvi specifikacij za aditive za živila, navedene v prilogah II in III k Uredbi (ES) št. 1333/2008 Evropskega parlamenta in Sveta (UL L 83, 22.3.2012, str. 1).

**▼ M1****II.2C3 Ovojnina (vsebniki in njihovi sistemi zapiranja)****II.2C3.1 Učinkovina**

- (1) Predložijo se informacije o vsebniku za učinkovino in njegovem sistemu zapiranja, vključno z identiteto vsake stične ovojnine in njenimi specifikacijami. Raven zahtevanih informacij je določena na podlagi fizikalnega stanja učinkovine (tekoče, trdno).
- (2) Kadar je predloženo potrdilo o ustreznosti učinkovine iz predlaganega vira in sta v njem opredeljena vsebnik in njegov sistem zapiranja, se lahko podrobne informacije o vsebniku in njegovem sistemu zapiranja za učinkovino iz navedenega vira nadomestijo s sklicem na veljavno potrdilo o ustreznosti.
- (3) Kadar je predložen glavni dosje o učinkovini iz predlaganega vira ter sta v njem opredeljena vsebnik in njegov sistem zapiranja, se lahko podrobne informacije o vsebniku in njegovem sistemu zapiranja za učinkovino iz navedenega vira nadomestijo s sklicem na glavni dosje o učinkovini.

**II.2C3.2 Končno zdravilo**

- (1) Predložijo se informacije o vsebniku in njegovem sistemu zapiranja ter kateri koli napravi za končno zdravilo, vključno z identiteto vsake stične ovojnine in njenimi specifikacijami. Raven zahtevanih informacij je določena na podlagi poti uporabe zdravila za uporabo v veterinarski medicini in fizikalnega stanja farmacevtske oblike (tekoče, trdno).
- (2) Kadar monografija farmakopeje ne obstaja, se za ovojnine predlaga in utemelji specifikacija.
- (3) Za ovojnine, ki se v Uniji uporabljajo prvič in so v stiku z zdravilom, se predložijo informacije o njihovi sestavi, proizvodnji in varnosti.

**II.2C4 Snovi biološkega izvora**

- (1) Predložijo se informacije o izvoru, predelavi, karakterizaciji in nadzoru vseh snovi biološkega izvora (človeškega, živalskega, rastlinskega ali iz mikroorganizmov), uporabljenih pri proizvodnji zdravil za uporabo v veterinarski medicini, vključno s podatki o virusni varnosti, v skladu z zadevnimi smernicami.
- (2) Priloži se dokumentacija, ki dokazuje, da so materiali, ki izvirajo iz živalskih vrst, pri katerih lahko pride do prenosa transmisivnih spongiformnih encefalopatij, skladni z Navodili o zmanjšanju tveganja prenosa povzročiteljev živalske spongiformne encefalopatije z zdravili za uporabo v humani in veterinarski medicini ter z ustrežno monografijo Evropske farmakopeje. Kot dokaz o skladnosti se lahko uporabi potrdilo o ustreznosti, ki ga je izdal Evropski direktorat za kakovost zdravil in zdravstvenega varstva, s sklicem na ustrežno monografijo Evropske farmakopeje.

**II.2D Kontrolni preskusi, ki se izvajajo za izolirane intermedie med proizvodnim postopkom**

- (1) V tem oddelku „izolirani intermedie“ pomenijo delno predelano snov, ki se lahko shrani za določen čas in za katero se uporabijo še dodatni koraki predelave, preden postane končno zdravilo.

**▼ M1**

- (2) Za vsak intermediat se določi specifikacija, po potrebi pa se tudi opišejo in potrdijo analitske metode.
- (3) Predložijo se informacije o primarni ovojnini vmesnega proizvoda, če je drugačna od primarne ovojnine za končno zdravilo.
- (4) Rok uporabnosti in pogoji shranjevanja vmesnega proizvoda se opredelijo na podlagi podatkov, ki izhajajo iz študij o stabilnosti.

**II.2E Kontrolni preskusi končnega zdravila**

- (1) Za kontrolo končnega zdravila obsega serija končnega zdravila vse enote farmacevtske oblike, ki so izdelane iz enake začetne količine snovi in z istimi proizvodnimi postopki in/ali postopki sterilizacije. V primeru neprekinjene proizvodnje se lahko velikost serije izrazi s časovnim obdobjem ali količino zdravila, lahko pa se izrazi tudi v razponih.
- (2) Navedejo se preskusi, ki se izvedejo za končno zdravilo. Predloži se utemeljitev predlagane specifikacije. Navede in utemelji se pogostost preskusov, ki se ne izvajajo rutinsko. Navedejo se merila za sprejemljivost za sproščanje.
- (3) Dokumentacija vključuje podrobne podatke o kontrolnih preskusch končnega zdravila pri sproščanju in o njihovi potrditvi. Predložijo se v skladu z naslednjimi zahtevami.
- (4) Če se uporabljajo drugi postopki preskušanja in merila za sprejemljivost, kot so navedeni v ustreznih monografijah in splošnih poglavjih Evropske farmakopeje ali, v nasprotnem primeru, v farmakopeji države članice, se navedeni postopki in merila utemeljijo s predložitvijo dokaza, da bi končno zdravilo, če bi bilo preskušeno v skladu z navedenimi monografijami, izpolnjevalo zahteve glede kakovosti iz farmakopeje za zadevno farmacevtsko obliko.

**II.2E1 Splošne značilnosti končnega zdravila**

- (1) Nekateri preskusi splošnih značilnosti zdravila se vedno vključijo med preskuse končnega zdravila. Navedeni preskusi se, kadar je to ustrezno, nanašajo na kontrolo povprečnih mas/volumnov in največjih odstopanj, mehanske ali fizikalne preskuse, videz ter fizikalne lastnosti, kot je pH ali velikost delcev. Predlagatelj za vsako od navedenih značilnosti opredeli standarde in merila za sprejemljivost.
- (2) Kadar pogoji preskušanja, kadar je to ustrezno, uporabljena oprema/naprave, in standardi niso podani v Evropski farmakopeji ali farmakopeji države članice, se dovolj podrobno opišejo; enako velja v primerih, kadar se ne uporabljajo predpisane metode iz teh farmakopej.

**II.2E2 Identifikacija in določanje vsebnosti učinkovin**

- (1) Identifikacija in določanje vsebnosti učinkovin se izvedeta na reprezentativnem vzorcu proizvodne serije ali na več enotah odmerka, ki se analizirajo posamično.

**▼ M1**

- (2) Pri proizvodnji najvišja dopustna meja odstopanja vsebnosti učinkovine v končnem zdravilu ne presega  $\pm 5\%$ , razen če za to obstaja ustrezna utemeljitev.
- (3) V nekaterih primerih izrazito kompleksnih mešanic in kadar bi bila zaradi številnih učinkovin ali zaradi zelo nizkih vsebnosti za določanje vsebnosti učinkovin potrebna zapletena raziskava, ki bi jo bilo težko izvesti za vsako proizvodno serijo posebej, se lahko izpusti določanje vsebnosti ene ali več učinkovin v končnem zdravilu pod izrecnim pogojem, da se to določanje izvede na vmesnih stopnjah proizvodnega postopka. Navedena poenostavljena tehnika se ne sme razširiti na karakterizacijo zadevnih učinkovin. Dopolni se z metodo kvantitativnega vrednotenja, kar pristojnemu organu omogoča, da preveri skladnost zdravila s specifikacijo po tem, ko je zdravilo že dano v promet.
- (4) Biološka analiza *in vivo* ali *in vitro* je obvezna, kadar fizikalno-kemijske metode ne morejo zagotoviti ustreznih informacij o kakovosti zdravila. Taka analiza, kadar je le mogoče, vključuje referenčne snovi in statistično analizo, ki omogoča izračunavanje mej zaupanja. Kadar se ti preskusi ne morejo izvesti na končnem zdravilu, se lahko opravijo na vmesni stopnji, in sicer čim pozneje v proizvodnem postopku.
- (5) Navedejo se najvišje dopustne ravni posameznih in vseh razgradnih produktov neposredno po proizvodnji. Predloži se obrazložitev te vključitve razgradnih produktov v specifikacijo ali njihove izključitve iz nje.

**II.2E3 Identifikacija in določanje vsebnosti komponent pomožnih snovi**

Za vsak posamezni protimikrobni konzervans in vsako pomožno snov, ki lahko vpliva na biološko uporabnost učinkovine, sta obvezna identifikacijski preskus ter preskus zgornje in spodnje meje, razen če biološko uporabnost potrjujejo drugi ustrezni preskusi. Identifikacijski preskus in preskus zgornje meje sta obvezna tudi za vse antioksidante in vse pomožne snovi, ki lahko škodljivo vplivajo na fiziološke funkcije, za antioksidante pa je obvezen tudi preskus spodnje meje ob sproščanju.

**II.2E4 Mikrobiološke kontrole**

V analitske podrobne podatke se vključijo podrobni podatki o mikrobioloških preskusih, kot so preskusi sterilnosti in bakterijskih endotoksinov, kadar se ti preskusi izvajajo rutinsko, da se preveri kakovost zdravila.

**II.2E5 Konsistentnost med serijami**

Za zagotovitev konsistentne kakovosti zdravila med serijami in za dokaz skladnosti s specifikacijo se predložijo podatki o serijah z rezultati za vse preskuse, na splošno izvedene na [3] serijah, proizvedenih na predlaganih mestih proizvodnje, v skladu z opisanim proizvodnim postopkom.

**II.2E6 Druge kontrole**

Opravi se kontrola vseh drugih preskusov, ki se štejejo za potrebne za potrditev kakovosti zdravila.

**▼ M1****II.2F Preskus stabilnosti****II.2F1 Učinkovine**

- (1) Določijo se obdobje ponovnega preskušanja in pogoji shranjevanja učinkovine, razen kadar proizvajalec končnega zdravila v celoti ponovno preskusi učinkovino neposredno pred njeno uporabo pri proizvodnji končnega zdravila.
- (2) Predložijo se podatki o stabilnosti, da se dokaže, kako se kakovost učinkovine pod vplivom različnih okoljskih dejavnikov s časom spreminja, ter da se podprejo opredeljeno obdobje ponovnega preskušanja in pogoji shranjevanja, če je to ustrezno. Skupaj s podrobnimi rezultati se predložijo vrsta izvedenih študij o stabilnosti, uporabljeni protokoli, uporabljeni analitski postopki in njihova potrditev.
- (3) Kadar je za učinkovino na voljo potrdilo o ustreznosti iz predlaganega vira in so v njem opredeljeni obdobje ponovnega preskušanja in pogoji shranjevanja, se lahko podatki o stabilnosti za učinkovino iz navedenega vira nadomestijo s sklicem na veljavno potrdilo o ustreznosti.
- (4) Kadar je predložen glavni dosje o učinkovini iz predlaganega vira in so v njem navedeni podatki o stabilnosti, se lahko podrobne informacije o stabilnosti za učinkovino iz navedenega vira nadomestijo s sklicem na veljavni glavni dosje o učinkovini.

**II.2F2 Končno zdravilo**

- (1) Opišejo se raziskave, na podlagi katerih so bili določeni rok uporabnosti, priporočeni pogoji shranjevanja in specifikacije ob izteku roka uporabnosti, ki jih predlaga predlagatelj.
- (2) Skupaj s podrobnimi rezultati se predložijo vrsta izvedenih študij o stabilnosti, uporabljeni protokoli, uporabljeni analitski postopki in njihova potrditev.
- (3) Kadar je v zvezi s končnim zdravilom potrebna rekonstitucija ali razredčitev pred dajanjem zdravila, se zahtevajo podatki o predlaganem roku uporabnosti za rekonstituirano/razredčeno zdravilo in specifikacija za tako zdravilo, ki jih podpirajo ustrezni podatki o stabilnosti.
- (4) Za vsebnike z več odmerki se po potrebi predložijo podatki o stabilnosti, ki utemeljujejo rok uporabnosti zdravila po tem, ko je zamašek prvič pritrjen ali odprt, določijo pa se tudi specifikacije po odprtju.
- (5) Kadar je možno, da bodo v končnem zdravilu nastali razgradni produkti, predlagatelj navede te produkte ter uporabljene metode identifikacije in postopke preskušanja.
- (6) Kadar podatki o stabilnosti kažejo zmanjšanje pri določanju vsebnosti učinkovine pri shranjevanju, opis kontrolnih preskusov končnega zdravila, kadar je to ustrezno, vsebuje kemijske in po potrebi toksikološko-farmakološke raziskave sprememb, do katerih je prišlo v tej snovi, in po možnosti še karakterizacijo in/ali določitev vsebnosti razgradnih produktov.



**▼ M1**

- (7) Navede in utemelji se najvišja dopustna raven posameznih in vseh razgradnih produktov ob izteku roka uporabnosti.
- (8) Na podlagi rezultatov preskusov stabilnosti se navedejo in utemeljijo preskusi in njihova merila za sprejemljivost, ki se izvedejo za končna zdravila do roka uporabnosti.
- (9) Sklepne ugotovitve vsebujejo rezultate analiz, ki utemeljujejo predlagani rok uporabnosti, in če je to ustrezno, rok uporabnosti po odprtju v priporočenih pogojih shranjevanja.
- (10) Poleg tega se za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, namenjena vključitvi v krmo, predložijo informacije o stabilnosti in predlaganem roku uporabnosti po vključitvi v krmo. Predloži se tudi specifikacija za medicirano krmo, proizvedeno z uporabo navedenih zdravil za uporabo v veterinarski medicini v skladu s priporočenimi navodili za uporabo.

**II.2G Druge informacije**

V tej točki se lahko v dokumentacijo vključijo informacije o kakovosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki niso zajete drugje v tem delu.

**II.3 Del 3: Dokumentacija o varnosti (preskusi varnosti in ostankov)**

- (1) Vsako poročilo o študiji vključuje:
  - (a) kopijo načrta študije (protokola),
  - (b) izjavo o upoštevanju dobre laboratorijske prakse, kadar je to ustrezno,
  - (c) opis uporabljenih metod, naprav in materialov,
  - (d) opis in utemeljitev sistema preskusa,
  - (e) opis dobljenih rezultatov, ki je dovolj podroben, da omogoči neodvisno kritično oceno rezultatov neodvisno od razlage avtorja,
  - (f) statistično analizo rezultatov, kadar je to ustrezno,
  - (g) razpravo o rezultatih s pripombami o ugotovljenih ali neugotovljenih ravneh učinka in o nenavadnih ugotovitvah,
  - (h) ime laboratorija,
  - (i) ime vodje študije,
  - (j) podpis in datum,
  - (k) kraj in obdobje, v katerem je študija potekala,
  - (l) legendo za okrajšave in oznake, ne glede na to, ali so mednarodno sprejete ali ne,
  - (m) opis matematičnih in statističnih postopkov.

**▼ M1**

- (2) Objavljene študije se lahko sprejmejo, če vsebujejo dovolj podatkov in dovolj podrobnosti, da omogočajo neodvisno oceno. Eksperimentalne tehnike se opišejo dovolj podrobno, da jih je mogoče obnoviti, raziskovalec pa dokaže njihovo veljavnost. Povzetki študij, za katere podrobna poročila niso na voljo, se ne sprejmejo kot veljavna dokumentacija. Kadar je bila snov že ocenjena za določitev mejne vrednosti ostankov (v nadaljnjem besedilu: MRL) za izpolnitev nekaterih varnostnih zahtev, se lahko navede sklic na evropska javna poročila o oceni mejne vrednosti ostankov (v nadaljnjem besedilu: poročilo o oceni MRL). Kadar je naveden sklic na poročilo o oceni MRL, ni treba predložiti študij, ki so bile že ocenjene kot del ocene MRL; predložijo se le nove študije, ki za oceno MRL niso bile na voljo. Če način izpostavljenosti (na primer za uporabnika) ni enak načinu, ki se uporablja v skladu z Uredbo Komisije (EU) 2018/782 <sup>(5)</sup>, so lahko potrebne nove študije.

**II.3A Preskusi varnosti**

- (1) Dokumentacija o varnosti je ustrezna za oceno:
- (a) morebitne toksičnosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini ter vseh nevarnih ali neželenih učinkov pri ciljnih vrstah, ki se lahko pojavijo pri predlaganih pogojih uporabe;
  - (b) morebitnih tveganj, ki so lahko posledica izpostavljenosti ljudi zdravilu za uporabo v veterinarski medicini, na primer med dajanjem zdravila živali;
  - (c) morebitnih tveganj za okolje, ki so posledica uporabe zdravila za uporabo v veterinarski medicini.
- (2) V nekaterih primerih je morda treba testirati metabolite izhodne spojine, če gre za problematične ostanke.
- (3) Pomožna snov, ki se v zdravilu za uporabo v veterinarski medicini uporablja prvič ali ima novo pot uporabe, se obravnava enako kot učinkovina.

**II.3A1 Natančna identifikacija zdravila in njegovih učinkovin**

- (a) Mednarodno nelastniško ime (INN);
- (b) Mednarodna zveza za čisto in uporabno kemijo (IUPAC);
- (c) številka Službe za izvlečke o kemikalijah (CAS);
- (d) terapevtska, farmakološka in kemijska klasifikacija;
- (e) sopomenke in okrajšave;
- (f) strukturna formula;

<sup>(5)</sup> Uredba Komisije (EU) 2018/782 z dne 29. maja 2018 o določitvi metodoloških načel ocene tveganja in priporočil za obvladovanje tveganja iz Uredbe (ES) št. 470/2009 (UL L 132, 30.5.2018, str. 5).

**▼ M1**

- (g) molekulska formula;
- (h) molekulska masa;
- (i) stopnja čistosti;
- (j) kvalitativna in kvantitativna sestava nečistoč;
- (k) opis fizikalnih lastnosti:
  - (i) tališče,
  - (ii) vrelišče,
  - (iii) parni tlak,
  - (iv) topnost v vodi in organskih topilih, izražena v g/l, z navedbo temperature,
  - (v) gostota,
  - (vi) lom svetlobe, optična rotacija itd.;
- (l) formulacija zdravila.

**II.3A2 Farmakologija**

- (1) Farmakološke študije so poglobitnega pomena za razumevanje mehanizmov, iz katerih izhajajo terapevtski učinki zdravila za uporabo v veterinarski medicini, zato se vključijo farmakološke študije, ki so bile izvedene za poskusno in ciljno živalsko vrsto. Če je to ustrezno, se lahko navedejo sklici na študije, predložene v delu 4 dokumentacije.
- (2) Kadar ima zdravilo za uporabo v veterinarski medicini farmakološke učinke brez toksičnega odziva ali v odmerkih, ki so nižji od tistih, pri katerih se izzove toksičnost, se navedeni farmakološki učinki upoštevajo pri oceni varnosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini za uporabnika.
- (3) Pred zbiranjem dokumentacije o varnosti se pridobijo podatki o farmakoloških raziskavah v zvezi z laboratorijskimi živalmi ter vse ustrezne informacije, pridobljene med kliničnimi študijami v zvezi s ciljnimi živalmi.

**II.3A2.1 Farmakodinamika**

Za pomoč pri razumevanju morebitnih škodljivih učinkov pri študijah na živalih se predložijo informacije o mehanizmu delovanja učinkovin ter informacije o primarnih in sekundarnih farmakodinamičnih učinkih. Podrobno poročanje o farmakodinamičnih lastnostih v zvezi s terapevtskim učinkom se zagotovi v delu 4A dokumentacije.

**II.3A2.2 Farmakokinetika**

Predložijo se podatki o usodi učinkovine in njenih metabolitov pri laboratorijskih živalih, ki zajemajo absorpcijo, porazdelitev, metabolizem in izločanje (ADME). Podatki zajemajo ugotovitve glede odmerka/učinka v farmakoloških in toksikoloških študijah za določitev ustrezne izpostavljenosti.

**▼ M1****II.3A3 Toksikologija**

(1) Pri pripravi dokumentacije o toksikologiji se upoštevajo smernice, ki jih objavi Agencija, o splošnem pristopu k preskušanju in smernice o določenih študijah. Na splošno se toksikološke študije izvajajo z učinkovinami in ne s formuliranim zdravilom, razen če se izrecno zahteva drugače.

(2) Študije na živalih se izvajajo za uveljavljene seve laboratorijskih živali, za katere so (po možnosti) na voljo podatki iz preteklosti.

(3) Toksičnost enkratnega odmerka

Študije toksičnosti enkratnih odmerkov se lahko uporabijo za napoved:

(a) mogočih učinkov akutnega prevelikega odmerjanja na ciljno vrsto,

(b) mogočih učinkov po nenamerni uporabi pri ljudeh,

(c) odmerkov, ki se lahko koristno uporabijo v študijah o ponovljenih odmerkih.

Študije toksičnosti enkratnih odmerkov navajajo akutne toksične učinke snovi, čas njihovega nastopa in čas nastopa remisije.

Študije, ki se izvedejo, se izberejo za zagotavljanje informacij o varnosti za uporabnika, npr. če se pričakuje, da bo uporabnik zdravila za uporabo v veterinarski medicini znatno izpostavljen z vdihavanjem ali prek kože, se ti načini izpostavljenosti preučijo.

(4) Toksičnost pri ponovljenih odmerkih

Preskusi toksičnosti pri ponovljenih odmerkih so namenjeni odkrivanju fizioloških in/ali patoloških sprememb, ki jih povzročajo ponavljajoče dajanje učinkovine ali kombinacije učinkovin, ki se preučujejo, ter določanju povezav med navedenimi spremembami in odmerki.

Običajno zadostuje študija toksičnosti pri ponovljenih odmerkih za eno vrsto poskusnih živali. Ta študija se lahko nadomesti s študijo, ki se izvede za ciljne živali. Pogostost in pot uporabe ter trajanje študije se izberejo glede na predlagane pogoje klinične uporabe in/ali izpostavljenost uporabnika. Predlagatelj navede razloge za obseg in trajanje študij ter izbrane odmerke.

(5) Toleranca pri ciljni vrsti

Predloži se povzetek vseh znakov netolerance, ugotovljenih med študijami za ciljno vrsto, ki so bile izvedene (običajno s končno formulacijo) v skladu z zahtevami iz dela II.4A4 (Toleranca pri ciljni živalski vrsti). Navedejo se zadevne študije, odmerki, pri katerih se je pojavila netoleranca, ter zadevne vrste in pasme. Navedejo se tudi podatki o morebitnih nepričakovanih fizioloških spremembah. V del 4 dokumentacije se vključijo celotna poročila o navedenih študijah.

**▼ M1**

- (6) Reproductivna toksičnost, vključno z razvojno toksičnostjo

Študija o učinkih na razmnoževanje

Za zdravila, namenjena uporabi pri plemenskih živalih, se predložijo študije o reproductivni varnosti v skladu s smernicami VICH GL43. Za oceno učinkov na uporabnika se študije o reproductivni toksičnosti za laboratorijske živali ne pričakujejo.

- (7) Študija o razvojni toksičnosti

Za oceno učinkov pri ciljni živalski vrsti niso potrebne študije o razvojni toksičnosti za zdravila, namenjena le uporabi pri neplemenskimi živalih. Za druga zdravila se izvede študija o razvojni toksičnosti pri vsaj eni vrsti, ki je lahko ciljna vrsta. Če se študija izvede za ciljno vrsto, se tukaj predloži povzetek, celotno poročilo o študiji pa se vključi v del 4 dokumentacije.

Za oceno varnosti za uporabnika se v vseh primerih, kadar se lahko pričakuje znatna izpostavljenost uporabnika, izvede standardno preskušanje razvojne toksičnosti v skladu s standardnimi preskusi na podlagi uveljavljenih smernic (vključno s smernicami VICH GL32 in preskusi OECD).

- (8) Genotoksičnost

Preskusi genotoksičnosti se izvedejo, da se ugotovijo spremembe, ki jih snov lahko povzroča na genskem materialu celic. Za vsako snov, ki naj bi bila prvič vključena v zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, se ocenijo njene genotoksične lastnosti.

Za učinkovine se izvede standardni sklop preskusov genotoksičnosti v skladu s standardnimi preskusi na podlagi uveljavljenih smernic (vključno s smernicami VICH GL23 in preskusi OECD).

- (9) Rakotvornost

Pri odločitvi o tem, ali so potrebni preskusi rakotvornosti, se upoštevajo rezultati preskusov genotoksičnosti, odnosi med strukturo in aktivnostjo ter ugotovitve preskusov toksičnosti pri ponovljenih odmerkih, ki lahko kažejo na možnost hiperplastičnih/neoplastičnih sprememb.

Upoštevajo se vsi znani mehanizmi toksičnosti, ki so specifični za vrsto, ter vse razlike v metabolizmu poskusne vrste, ciljne živalske vrste in ljudi.

Preskušanje rakotvornosti se izvede v skladu s standardnimi preskusi na podlagi uveljavljenih smernic (vključno s smernicami VICH GL28 in preskusi OECD).

**▼ M1****(10) Izjeme**

Kadar je zdravilo za uporabo v veterinarski medicini namenjeno lokalni uporabi, se pri ciljni živalski vrsti preuči sistemska absorpcija. Če je dokazano, da je sistemska absorpcija zanemarljiva, se lahko preskusi toksičnosti pri ponovljenih odmerkih, preskusi reproduktivne in razvojne toksičnosti ter preskusi rakotvornosti izpustijo, razen če:

- (a) se lahko pod predvidenimi pogoji uporabe pričakuje, da žival zdravilo za uporabo v veterinarski medicini zaužije oralno, ali
- (b) se pod predvidenimi pogoji uporabe pričakuje, da je uporabnik zdravila za uporabo v veterinarski medicini zdravilu izpostavljen oralno.

**II.3A4 Druge zahteve****II.3A.4.1 Posebne študije**

Za določene skupine snovi ali če se v študijah s ponovljenim odmerkom pri živalih pojavijo spremembe v opaženih učinkih, ki nakazujejo na primer imunotoksičnost, nevrotoksičnost ali motnjo hormonske funkcije, se zahtevajo nadaljnji preskusi, kot so študije o senzibilizaciji ali preskusi zapoznele nevrotoksičnosti. Odvisno od narave zdravila je morda treba izvesti dodatne študije za oceno mehanizma, ki povzroča toksični učinek ali lahko draži.

Za proizvode, pri katerih so lahko izpostavljeni koža ali oči, se predložijo študije o dražilnosti in senzibilizaciji. Navedene študije se izvedejo s končno formulacijo.

Pri načrtovanju teh študij in oceni njihovih rezultatov se upoštevajo najnovejša znanstvena spoznanja in uveljavljene smernice.

**II.3A.4.2 Ugotovitve pri ljudeh**

Predložijo se informacije o tem, ali se farmakološko aktivne snovi v zdravilu za uporabo v veterinarski medicini uporabljajo kot zdravila pri zdravljenju ljudi. Če se uporabljajo, se pripravi poročilo o vseh ugotovljenih učinkih (vključno z neželenimi učinki) pri ljudeh in vzrokih učinkov, ki so lahko pomembni za oceno varnosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini, v poročilo pa se, kadar je to ustrezno, vključijo rezultati iz objavljenih študij; kadar se sestavine zdravila za uporabo v veterinarski medicini same kot take ne uporabljajo ali se ne uporabljajo več kot zdravila pri zdravljenju ljudi, se navedejo razlogi, če so javno dostopni.

**II.3A.4.3 Razvoj odpornosti in povezano tveganje pri ljudeh**

Zahteve glede podatkov, opisane v tej točki, so povezane s protibakterijskimi snovmi in se morda ne uporabljajo v celoti za druge vrste protimikrobnih snovi (in sicer protivirusna zdravila, antimikotike in antiprotozoike), čeprav se lahko načeloma zahteve upoštevajo, kadar je to ustrezno.

Za navedena zdravila so potrebni podatki o morebitnem pojavu odpornih bakterij ali determinantah odpornosti, ki so pomembne za zdravje ljudi in ki so povezane z uporabo zdravil za uporabo v veterinarski medicini. Pri tem je zlasti pomemben mehanizem razvoja in selekcije te odpornosti. Predlagatelj po potrebi predlaga ukrepe za omejitev razvoja odpornosti zaradi predvidene uporabe zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

**▼ M1**

Podatki o odpornosti, pomembni za klinično uporabo zdravila pri ciljnih živalih, se obravnavajo v skladu z delom II.4A2. Kadar je to ustrezno, se navedejo sklici na podatke iz dela II.4A2.

- (1) Pri živalih za proizvodnjo živil se ocena tveganja nanaša na:
  - (a) prepoznavanje odpornih bakterij ali determinant odpornosti, ki bi bile lahko povezane z boleznijo ljudi (zoonotskih in/ali komezalnih bakterij) in ki nastanejo s selekcijo zaradi uporabe protimikrobnih zdravil za uporabo v veterinarski medicini pri ciljnih živalih (prepoznavanje nevarnosti);
  - (b) verjetnost sproščanja prepoznanih nevarnosti iz ciljne živalske vrste zaradi uporabe obravnavanega zdravila za uporabo v veterinarski medicini;
  - (c) verjetnost poznejše izpostavljenosti ljudi prepoznanim nevarnostim s prenosom z živali ali z neposrednim stikom ter njene posledice (škodljivi učinki na zdravje) za zdravje ljudi. Navodila so na voljo v smernicah VICH GL27 in smernicah EU.
- (2) Pri hišnih živalih se upoštevanje tveganja za zdravje ljudi ali javno zdravje nanaša na:
  - (a) prepoznavanje odpornih bakterij ali determinant odpornosti, ki bi lahko bile povezane z boleznijo ljudi in ki nastanejo s selekcijo zaradi uporabe protimikrobnih zdravil za uporabo v veterinarski medicini pri ciljnih živalih;
  - (b) oceno izpostavljenosti zoonotskim in komezalnim bakterijam pri ciljnih živalski vrsti na podlagi pogojev uporabe obravnavanega zdravila za uporabo v veterinarski medicini;
  - (c) upoštevanje poznejše izpostavljenosti ljudi mikrobnim odpornosti in njenih posledic za zdravje ljudi.
- (3) Obravnava se odpornost v okolju.

**II.3A5 Varnost za uporabnike**

Ta oddelek vključuje oceno učinkov, ugotovljenih v delih II.3A do II.3A4, in navedene učinke povezuje z vrsto in obsegom izpostavljenosti ljudi zdravilu, da se lahko oblikujejo ustrezna opozorila za uporabnike in določijo drugi ukrepi za obvladovanje tveganja.

Varnost za uporabnike se obravnava v skladu s smernicami Odbora za zdravila za uporabo v veterinarski medicini (CVMP).

**II.3A6 Ocena tveganja za okolje**

- (1) Ocena tveganja za okolje se izvede, da se ocenijo morebitni škodljivi učinki, ki jih ima lahko uporaba zdravila za uporabo v veterinarski medicini na okolje, in določi tveganje teh učinkov. V oceni se navedejo tudi vsi previdnostni ukrepi, ki so morda potrebni za zmanjšanje takega tveganja.
- (2) Ocena zajema dve stopnji. Prva stopnja ocene je vedno obvezna. Podrobnosti ocene se predložijo v skladu s smernicami, ki jih objavi Agencija. Vključujejo morebitno izpostavljenost okolja zdravilu in stopnjo tveganja zaradi tovrstne izpostavljenosti ob upoštevanju zlasti naslednjih vidikov:

▼ **M1**

- (a) ciljne živalske vrste in predlaganega vzorca uporabe,
  - (b) načina dajanja zdravila, zlasti verjetnega obsega neposrednega prehajanja zdravila v okoljske sisteme,
  - (c) morebitnega izločanja zdravila, njegovih učinkovin ali zadevnih metabolitov v okolje prek zdravljenih živali, obstojnosti v takih izločkih,
  - (d) odstranjevanja neuporabljenih zdravil za uporabo v veterinarski medicini ali drugih odpadnih proizvodov.
- (3) Na drugi stopnji se v skladu s smernicami, ki jih objavi Agencija, izvedejo nadaljnje specifične raziskave o usodi zdravila in njegovih učinkih na določene ekosisteme. Upoštevajo se obseg izpostavljenosti okolja zdravilu in razpoložljive informacije o fizikalnih/kemijskih, farmakoloških in/ali toksikoloških lastnostih zadevnih snovi, vključno z metaboliti v primeru ugotovljenega tveganja, ki so bile pridobljene pri izvajanju drugih preskusov in preskušanj, ki jih zahteva ta uredba.
- (4) Pri zdravilih, namenjenih živalim za proizvodnjo živil, se obstojne, bioakumulativne in strupene ali zelo obstojne in zelo bioakumulativne snovi razvrstijo glede na merila iz Priloge XIII k Uredbi (ES) št. 1907/2006 Evropskega parlamenta in Sveta<sup>(6)</sup> (v nadaljnjem besedilu: uredba REACH) ter ocenijo glede na objavljene smernice Agencije za ocenjevanje, koliko so snovi v zdravilih za uporabo v veterinarski medicini obstojne, bioakumulativne in strupene ter zelo obstojne in zelo bioakumulativne.

**II.3B Preskusi ostankov**

- (1) V tej točki se uporabljajo opredelitve iz Uredbe (ES) št. 470/2009.
- (2) Namen preučevanja deplecije ostankov iz užitnih tkiv ali jajc, mleka in meda (voska, če je to ustrezno), pridobljenih iz zdravljenih živali, je ugotoviti, pod katerimi pogoji in v kakšni količini lahko ostanki ostanejo v živilih, proizvedenih iz navedenih živali. Poleg tega študije omogočajo določitev karence.
- (3) Za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, namenjena uporabi pri živalih za proizvodnjo živil, se v dokumentaciji o ostankih navede naslednje:
- (a) v kolikšni meri in kako dolgo ostanki zdravil za uporabo v veterinarski medicini ali njihovi metaboliti ostanejo v užitnih tkivih zdravljenih živali ali v mleku, jajcih in/ali medu (vosku, če je to ustrezno), ki so pridobljeni iz take živali;
  - (b) da je mogoče določiti realistične karence, ki jih je mogoče ugotoviti pod praktičnimi pogoji kmetovanja, da se prepreči tveganje za zdravje potrošnike živil, pridobljenih iz zdravljenih živali;

<sup>(6)</sup> Uredba (ES) št. 1907/2006 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 18. decembra 2006 o registraciji, evalvaciji, avtorizaciji in omejevanju kemikalij (REACH) ter o ustanovitvi Evropske agencije za kemikalije in o spremembi Direktive 1999/45/ES ter razveljavitvi Uredbe Sveta (EGS) št. 793/93 in Uredbe Komisije (ES) št. 1488/94 ter Direktive Sveta 76/769/EGS in direktiv Komisije 91/155/EGS, 93/67/EGS, 93/105/ES in 2000/21/ES (UL L 396, 30.12.2006, str. 1).



▼ **M1**

- (c) da so analitske metode, uporabljene pri študijah o depleciji ostankov, zadostno potrjene za potrebno zagotovitev, da so predloženi podatki o ostankih primerni za podlago za določanje karence.

**II.3B1 Identifikacija zdravila**

Predloži se identifikacija zdravil za uporabo v veterinarski medicini, uporabljenih v preskusu, ki vključuje:

- (a) sestavo,
- (b) rezultate fizikalnih in kemijskih preskusov (potenca in čistost) za ustrezne serije,
- (c) identifikacijo serije.

**II.3B2 Deplecija ostankov (metabolizem in kinetika ostankov)**

- (1) Namen teh študij, pri katerih se meri hitrost deplecije ostankov iz ciljne živali po zadnjem dajanju zdravila za uporabo v veterinarski medicini, je omogočiti določitev karenc, potrebnih za zagotovitev, da v živilih, pridobljenih iz zdravljenih živali, ni ostankov, ki so lahko nevarni za potrošnike.
- (2) Sporoči se trenutno stanje MRL za komponente zdravila za uporabo v veterinarski medicini pri zadevni ciljni vrsti.
- (3) Ravni prisotnih ostankov se določijo z zadostno pogostostjo po tem, ko so preskusne živali prejele zadnji odmerek zdravila za uporabo v veterinarski medicini. Študije za sesalce in ptice se izvedejo v skladu s smernicami VICH GL48 in drugimi ustreznimi smernicami. Študije o ostankih v medu se izvedejo v skladu s smernicami VICH GL56, študije o depleciji pri vodnih vrstah pa v skladu s smernicami VICH GL57.
- (4) Na podlagi ocene se obravnava utemeljitev za predlagano karenc.

**II.3B3 Analitska metoda za ostanke**

Študije o depleciji ostankov, analitske metode in njihove potrditve se izvedejo v skladu s smernicami VICH GL49.

Pri analitski metodi se upoštevajo najnovejša znanstvena in tehnična spoznanja ob predložitvi vloge.

**II.4 *Del 4: Dokumentacija o učinkovitosti (predklinične študije in klinična preskušanja)*****II.4A Predklinične študije**

Namen predkliničnih študij je preučiti varnost in učinkovitost zdravila za ciljne živali, potrebne pa so za določitev farmakološke aktivnosti, farmakokinetičnih lastnosti, odmerka in dozirnega intervala, odpornosti (kadar je to ustrezno) ter tolerance zdravila pri ciljni živali.

**▼ M1****II.4A1 Farmakologija****II.4A1.1 Farmakodinamika**

- (1) Opredelijo se farmakodinamični učinki učinkovin v zdravilu za uporabo v veterinarski medicini.
- (2) Ustrezno se opišejo način delovanja in farmakološki učinki, na katerih temelji priporočena uporaba v praksi, vključno s sekundarnimi učinki (če obstajajo). Na splošno se preučijo učinki na glavne funkcije organizma. Rezultati se izrazijo kvantitativno (na primer s krivuljami odmerk-učinek in/ali krivuljami čas-učinek) in po možnosti v primerjavi s snovjo, katere aktivnost je dobro znana (kadar se trdi, da je aktivnost večja kot pri snovi, katere aktivnost je dobro znana, se prikaže razlika in dokaže njena statistična značilnost).
- (3) Preučijo se vsi učinki drugih značilnosti zdravila (kot je pot uporabe ali formulacija) na farmakološko aktivnost učinkovine.
- (4) Eksperimentalne tehnike, razen če gre za standardne postopke, se opišejo dovolj podrobno, da jih je mogoče obnoviti in določiti njihovo veljavnost. Eksperimentalni rezultati se jasno predstavijo; predstavijo se tudi rezultati morebitnih statističnih primerjav.
- (5) Razen če so podani utemeljeni nasprotni razlogi, se preučijo tudi vse kvantitativne spremembe odzivov, ki so posledica večkratnega dajanja zdravila.

**II.4A1.2 Farmakokinetika**

- (1) V okviru ocene varnosti za ciljne živali in učinkovitosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini pri ciljnih vrsti se zahtevajo osnovni farmakokinetični podatki o učinkovini, zlasti če se to nanaša na novo snov ali formulacijo.
- (2) Cilji farmakokinetičnih študij za ciljno živalsko vrsto se lahko razdelijo na štiri glavna področja:
  - (a) opisati osnovne farmakokinetične značilnosti (in sicer absorpcijo, porazdelitev, metabolizem in izločanje) učinkovine v formulaciji;
  - (b) uporabiti te osnovne farmakokinetične značilnosti za preučitev razmerij med režimom odmerjanja, plazemsko koncentracijo in koncentracijo v tkivih v odvisnosti od časa ter farmakološkimi, terapevtskimi ali toksičnimi učinki;
  - (c) kadar je to ustrezno, primerjati farmakokinetične parametre pri različnih ciljnih vrstah in preučiti mogoče razlike, povezane z vrsto, ki vplivajo na varnost za ciljne živali in učinkovitost zdravila za uporabo v veterinarski medicini;
  - (d) kadar je to ustrezno, primerjati biološko uporabnost v podporo povezovanju informacij o varnosti in učinkovitosti med različnimi zdravili, farmacevtskimi oblikami, jakostmi ali potmi uporabe ali primerjati vpliv sprememb pri proizvodnji ali sestavi.

**▼ M1**

- (3) Pri ciljni živalski vrsti so farmakokinetične študije načeloma potrebne za dopolnitev farmakodinamičnih študij za podporo določitvi varnih in učinkovitih režimov odmerjanja (pot uporabe in mesto dajanja, odmerki, dozimi interval, število dajanj itd.). Včasih so potrebne dodatne farmakokinetične študije za določitev režimov odmerjanja v skladu z nekaterimi značilnostmi populacije.
- (4) Kadar se farmakokinetične študije predložijo v okviru dela 3 dokumentacije, se lahko navedejo sklici na tovrstne študije. Za fiksne kombinacije glej oddelek IV.

**II.4A2 Razvoj odpornosti in s tem povezano tveganje pri živalih**

- (1) Za zadevna zdravila za uporabo v veterinarski medicini (na primer protimikrobna zdravila, antiparazitike) se predložijo informacije o trenutni odpornosti (če je to ustrezno) in morebitnem pojavu odpornosti, ki je klinično pomembna za navedeno indikacijo pri ciljni živalski vrsti. Po možnosti se predložijo informacije o mehanizmih odpornosti, molekularni osnovi odpornosti in hitrosti prenosa determinant odpornosti. Kadar je to ustrezno, se predložijo informacije o soodpornosti in navzkrižni odpornosti. Predlagatelj predlaga ukrepe za omejitev razvoja odpornosti pri klinično pomembnih organizmih v zvezi s predvideno uporabo zdravila za uporabo v veterinarski medicini.
- (2) Odpornost, pomembna za tveganja za ljudi, se obravnava v skladu s točko 3 dela II.3A4. Kadar je to ustrezno, se navedejo navzkrižni sklici na podatke iz točke 3 dela II.3A4.

**II.4A3 Določitev in potrditev odmerka**

Zagotovijo se ustrezni podatki za utemeljitev predlaganega odmerka, dozirnega intervala, trajanja zdravljenja in intervala ponovnega zdravljenja.

Za študije, izvedene v terenskih pogojih, se predložijo ustrezne informacije, kot je navedeno v delu II.4B, razen v ustrezno utemeljenih primerih.

**II.4A4 Toleranca pri ciljni živalski vrsti**

Preučita se lokalna in sistemska toleranca zdravila za uporabo v veterinarski medicini pri ciljni živalski vrsti. Namen študij o varnosti za ciljne živali je opredeliti znake netolerance in določiti ustrezno mejo varnosti pri uporabi priporočenih poti uporabe. To je mogoče doseči s povečevanjem odmerka in/ali podaljševanjem trajanja zdravljenja. Poročila o študijah vključujejo podatke o vseh pričakovanih farmakoloških učinkih in vseh neželenih učinkih. Študije o varnosti za ciljne živali se izvajajo v skladu z mednarodnimi smernicami mednarodnega sodelovanja o harmonizaciji tehničnih zahtev za registracijo zdravil za uporabo v veterinarski medicini (VICH) in ustreznimi smernicami, ki jih objavi Agencija. Informacije o varnosti za ciljno vrsto se lahko zagotovijo tudi z drugimi predkliničnimi študijami, vključno s študijami iz dela 3, in kliničnimi preskušnji ter pomembnimi informacijami iz objavljene literature. Tu se vključijo študije o razvojni toksičnosti, izvedene za ciljno živalsko vrsto, povzetek pa se predloži v delu 3 dokumentacije.

▼ **M1****II.4B Klinična preskušanja****II.4B1 Splošna načela**

- (1) Klinična preskušanja se načrtujejo, izvajajo in sporočajo ob ustreznem upoštevanju mednarodnih smernic o dobri klinični praksi VICH in ustreznih smernic, ki jih objavi Agencija. Podatki, ki izhajajo iz kliničnih preskušanj, izvedenih zunaj Unije, se lahko pri oceni vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom upoštevajo le, če so dovolj reprezentativni za razmere v Uniji.
- (2) Eksperimentalni podatki, kot so raziskovalna/pilotna preskušanja, ali rezultati neeksperimentalnih pristopov se potrdijo s kliničnimi preskušnji, razen če je utemeljeno drugače.
- (3) Namen kliničnih preskušanj je v terenskih pogojih preučiti varnost za ciljne živali in učinkovitost zdravila za uporabo v veterinarski medicini v normalnih pogojih reje živali in/ali kot del dobre veterinarske prakse. Z njimi se dokaže učinek zdravila za uporabo v veterinarski medicini po dajanju predvideni ciljni vrsti pri uporabi predlaganega režima odmerjanja in predlaganih poteh uporabe. Preskušanje se načrtuje tako, da je v podporo indikacijam in da se pri njem upoštevajo vse kontraindikacije glede na vrsto, starost, pasmo in spol, navodila za uporabo zdravila za uporabo v veterinarski medicini ter vsi neželeni učinki, ki jih lahko ima.
- (4) Vsa veterinarska klinična preskušanja se izvajajo v skladu s podrobnim protokolom preskušanja.
- (5) Pri formulacijah, namenjenih uporabi v veterinarskih kliničnih preskušanjih v Uniji, se na oznaki jasno in neizbrisno navede besedilo „samo za uporabo v veterinarskem kliničnem preskušanju“.
- (6) Razen če je utemeljeno drugače, se klinična preskušanja izvajajo s kontrolnimi živalmi (kontrolirana klinična preskušanja). Rezultati glede učinkovitosti, dobljeni za novo zdravilo, se primerjajo z rezultati za ciljno živalsko vrsto, ki je prejela zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, za katero je bilo izdano dovoljenje za promet v Uniji, za katero je bila dokazana sprejemljiva raven učinkovitosti in ki je bilo odobreno za predlagane indikacije za uporabo pri isti ciljni živalski vrsti, ali ki je prejela placebo ali ni bila zdravljena. Poroča se o vseh pozitivnih ali negativnih rezultatih.
- (7) Pri načrtovanju protokola, analizi in ocenjevanju kliničnih preskušanj se uporabljajo uveljavljena statistična načela v skladu z ustreznimi smernicami, ki jih objavi Agencija, razen če je utemeljeno drugače.

**II.4B2 Dokumentacija****II.4B2.1 Rezultati predkliničnih študij**

Kadar je mogoče, se podajo podrobni podatki o rezultatih:

- (a) preskusov, s katerimi se preučuje farmakološka aktivnost, vključno s preskusi, s katerimi se preučujejo farmakodinamični mehanizmi, na katerih temelji terapevtski učinek, in preskusov, s katerimi se preučuje glavni farmakokinetični profil;

**▼ M1**

- (b) preskusov in raziskav odpornosti, kadar je to ustrezno;
- (c) preskusov, s katerimi se preučuje varnost za ciljne živali;
- (d) preskusov za določitev in potrditev odmerka (vključno z dozirnimi intervalom, trajanjem zdravljenja in morebitnim intervalom ponovnega zdravljenja);

Če se med preskusi pojavijo nepričakovani rezultati, se ti rezultati podrobno opišejo. Izpustitev katerih koli takih podatkov se utemelji. V vseh poročilih o predkliničnih študijah se predložijo naslednji podrobni podatki:

- (a) povzetek;
- (a) protokol študije;
- (b) podroben opis ciljev, načrtovanja in izvedbe z vključitvijo uporabljenih metod, naprav in materialov, podatki, kot so vrsta, starost, teža, spol, število, pasma ali sev živali, identifikacija živali, odmerek, pot uporabe in časovni raspored dajanja zdravila;
- (c) statistična analiza rezultatov, če je to ustrezno;
- (d) objektivna razprava o dobljenih rezultatih s sklepi o učinkovitosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini in varnosti za ciljne živali.

**II.4B2.2 Rezultati kliničnih preskušanj**

Vsak raziskovalec zagotovi vse podrobne podatke pri individualnem zdravljenju kot ločeno individualno poročilo, pri skupinskem zdravljenju pa kot skupno poročilo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom sprejme vse potrebne ukrepe, da zagotovi, da se originalni dokumenti, ki so podlaga za predložene podatke, hranijo vsaj pet let po tem, ko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ni več dovoljeno.

Pri vsakem kliničnem preskušanju se klinične ugotovitve strnejo v povzetek preskušanj in rezultatov, v katerem so navedeni predvsem:

- (a) število kontrolnih in poskusnih živali, zdravljenih individualno ali skupinsko, ki so razdeljene glede na vrsto, pasmo ali sev, starost in spol;
- (b) število živali, ki so bile predčasno izločene iz preskušanj, in razlogi za izločitev;

▼ **M1**

- (c) za kontrolne živali podatki o tem, ali:
- (i) niso bile zdravljene,
  - (ii) so prejele placebo ali
  - (iii) so prejele drugo zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, dovoljeno v Uniji, za katero je bila dokazana sprejemljiva raven učinkovitosti in ki je bilo odobreno za predlagane indikacije za uporabo pri isti ciljni živalski vrsti, ali
  - (iv) so prejele isto učinkovino, ki se preskuša, v drugačni formulaciji ali po drugi poti;
- (d) pogostost ugotovljenih neželenih učinkov;
- (e) ugotovitve o vplivu na proizvodnost živali, kadar je to ustrezno;
- (f) podatki o poskusnih živalih, pri katerih je tveganje povečano zaradi njihove starosti, načina reje ali hranjenja ali namena njihove uporabe, ali živalih, ki jih je treba posebej obravnavati zaradi njihovega fiziološkega ali patološkega stanja;
- (g) statistična ocena rezultatov.

Glavni raziskovalec pripravi splošne sklepne ugotovitve o učinkovitosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini in njegovi varnosti za ciljne živali pod predlaganimi pogoji uporabe ter predloži zlasti vse informacije o indikacijah in kontraindikacijah, odmerkih, povprečnem trajanju zdravljenja, in kadar je to ustrezno, o vseh ugotovljenih medsebojnih vplivih z drugimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini ali krmnimi dodatki in o posebnih previdnostnih ukrepih, ki jih je treba sprejeti med zdravljenjem, ter kliničnih znakov prevelikega odmerjanja, kadar so ugotovljeni.

## ODDELEK III

**ZAHTEVE ZA BIOLOŠKA ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI**

Brez poseganja v posebne zahteve iz zakonodaje Unije za nadzor in izkoreninjenje specifičnih nalezljivih živalskih bolezni se za biološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini uporabljajo naslednje zahteve, razen kadar so zdravila namenjena uporabi pri nekaterih vrstah ali za posebne indikacije, kot so opredeljene v oddelkih IV in V ter v ustreznih smernicah.

## ODDELEK IIIa

**ZAHTEVE ZA BIOLOŠKA ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI, RAZEN ZA IMUNOLOŠKA ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI**

Za biološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini, kot so opredeljena v členu 4(6), razen za zdravila, opredeljena v členu 4(5), ali če je v oddelku IV drugače določeno, se uporabljajo naslednje zahteve.

Dovoljena je prožnost glede skladnosti z zahtevami iz tega oddelka, vendar se vsa odstopanja od zahtev iz te priloge znanstveno utemeljijo in temeljijo na posebnih lastnostih biološkega zdravila. Za določene snovi se lahko poleg zahtev iz tega oddelka zahtevajo podatki o varnosti, odvisno od narave zdravila.

▼ **M1**

- IIIa.1 **Del 1: Povzetek dokumentacije**  
Glej oddelek I.
- IIIa.2 **Del 2: Dokumentacija o kakovosti (fizikalno-kemijske, biološke ali mikrobiološke informacije)**
- IIIa.2A **Opis zdravila**
- IIIa.2A1 **Kvalitativna in kvantitativna sestava**
- (1) Navedeta se kvalitativna in kvantitativna sestava biološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini. Ta oddelek vključuje informacije o:
- (a) učinkovinah,
  - (b) sestavinah pomožnih snovi ne glede na njihovo vrsto ali uporabljeno količino, vključno z adjuvanti, konzervansi, stabilizatorji, zgoščevalci, emulgatorji, barvili, snovmi za izboljšanje okusa, aromami, označevalci itd.,
  - (c) sestavi, tj. seznam vseh komponent oblike odmerka in njihovih količin na enoto (vključno z morebitnimi presežki), funkcija komponent in sklic na zadevne standarde kakovosti (npr. kompendijske monografije ali specifikacije proizvajalcev),
  - (d) spremljajočih rekonstitucijskih topilih,
  - (e) vrsti vsebnika in njegovega zapiranja, ki se uporabljata pri obliki odmerka ter pri vseh spremljajočih topilih za rekonstitucijo in pripomočkih, če je to ustrezno. Če pripomoček ni priložen biološkemu zdravilu za uporabo v veterinarski medicini, se predložijo ustrezne informacije o njem.
- (2) Za podrobne podatke o kvantitativni sestavi vseh učinkovin in pomožnih snovi v zdravilu za uporabo v veterinarski medicini je treba glede na zadevno farmacevtsko obliko za vsako zdravilno učinkovino in pomožno snov navesti maso ali število enot biološke aktivnosti na enoto odmerka ali enoto mase ali volumna.
- (3) Kadar je mogoče, se navede biološka aktivnost na enoto mase ali volumna. Uporabi se mednarodna enota biološke aktivnosti, če je opredeljena, razen če je utemeljeno drugače. Če mednarodna enota ni opredeljena, se enote biološke aktivnosti izrazijo tako, da dajejo nedvoumne informacije o aktivnosti snovi, in sicer z enotami Evropske farmakopeje, kadar je to ustrezno.
- (4) „Običajna terminologija“, ki se uporablja pri opisovanju sestavin bioloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ne glede na uporabo drugih določb člena 8 pomeni:
- (a) pri snoveh, ki so navedene v Evropski farmakopeji, ali, v nasprotnem primeru, v farmakopeji ene od držav članic, glavni naslov zadevne monografije, ki bo obvezna za vse take snovi, s sklicem na zadevno farmakopejo;

▼ **M1**

- (b) pri drugih snoveh mednarodno nelastniško ime (INN), ki ga priporoča Svetovna zdravstvena organizacija, ki ga lahko spremlja drugo nelastniško ime, ali kadar ti imeni ne obstajata, natančno znanstveno oznako; pri snoveh, ki nimajo mednarodnega nelastniškega imena ali natančne znanstvene oznake, se v izjavi opiše, kako in iz česa so pripravljene, in kadar je to ustrezno, se dodajo še drugi ustrezni podatki;
- (c) pri barvilih označitev s kodo „E“, ki jim je dodeljena v skladu z Direktivo 2009/35/ES.

**IIIa.2A2 Razvoj zdravila**

Predloži se obrazložitev, ki med drugim vključuje:

- (a) izbiro sestave in izbiro sestavin, zlasti v zvezi z njihovimi predvidenimi funkcijami in koncentracijami;
- (b) vključitev konservansa v sestavo se utemelji;
- (c) stično ovojnino ter primernost vsebnika in njegovega sistema zapiranja, ki se uporabljajo za shranjevanje in uporabo končnega zdravila. Študija o medsebojnih vplivih med končnim zdravilom in primarno ovojnino se predloži, če obstaja možnost tveganja za take medsebojne vplive, zlasti pri pripravkih za vbrizgavanje;
- (d) mikrobiološke lastnosti (mikrobiološka čistost in protimikrobna aktivnost) in navodila za uporabo;
- (e) mogočo nadaljnjo ovojnino, zunanjo ovojnino, če je to ustrezno;
- (f) predlagane velikosti pakiranj v zvezi s predlagano potjo uporabe, odmerjanjem in ciljno vrsto;
- (g) morebitne presežke v formulaciji za zagotovitev minimalne potence ob izteku roka uporabnosti z utemeljitvijo;
- (h) izbiro postopka proizvodnje učinkovine in končnega zdravila;
- (i) razpravo o razlikah med proizvodnimi postopki za proizvodnjo serij, uporabljenih v kliničnih preskušanjih, in postopkom, opisanim v vlogi za pridobitev dovoljenja za promet;
- (j) kadar je končnemu zdravilu priložena dozirna naprava, se dokaže točnost odmerkov;
- (k) kadar je pri končnem zdravilu priporočena uporaba spremljevalnega preskusa (npr. diagnostičnega preskusa), se zagotovijo ustrezne informacije o testu.
- (l) Obrazložitev se podpre z znanstvenimi podatki o razvoju zdravila.



▼ **M1****IIIa.2A3 Karakterizacija****IIIa.2A3.1 Pojasnitev strukture in drugih značilnosti**

- (1) Karakterizacija biotehnoške ali biološke snovi (kar vključuje določitev fizikalno-kemijskih lastnosti, biološke aktivnosti, imunokemijskih lastnosti, čistosti in nečistoč) z ustreznimi tehnikami je potrebna, da se omogoči določitev primerne specifikacije. Zgolj sklicevanje na podatke iz literature ni sprejemljivo, razen če je drugače utemeljeno s predhodnim znanjem v zvezi s podobnimi molekulami za spremembe, pri katerih ni pomislekov glede varnosti. Ustrezna karakterizacija se izvede v fazi razvoja in po potrebi po znatnih spremembah postopka.
- (2) Predložijo se vse ustrezne informacije, ki so na voljo o primarni in sekundarni strukturi ter strukturi višjega reda, vključno s posttranslacijskimi (npr. glikoforme) in drugimi modifikacijami učinkovine.
- (3) Predložijo se podatki o biološki aktivnosti (in sicer posebni sposobnosti ali zmožnosti zdravila, da doseže opredeljen biološki učinek). Biološka aktivnost se običajno določi ali oceni z ustrežno, zanesljivo in kvalificirano metodo. Neobstoječe analize se utemelji. Priznana je, da se obseg podatkov o karakterizaciji med razvojem poveča.
- (4) Navede se utemeljitev za izbiro metod, uporabljenih za karakterizacijo, in utemelji njihova primernost.

**IIIa.2A3.2 Nečistoče**

- (1) Obravnavajo se s postopkom povezane nečistoče (npr. beljakovine gostiteljske celice, DNK gostiteljske celice, ostanki gojišč, kolonske izlužnine) in z izdelkom povezane nečistoče (npr. predhodne sestavine, razcepljene oblike, razgradni produkti, agregati). Predložijo se kvantitativne informacije o nečistočah, vključno z največjo količino pri največjem odmerku. Pri nekaterih s postopkom povezanih nečistočah (npr. sredstva proti penjenju), je lahko utemeljena ocena izločanja.
- (2) Če se za nekatere nečistoče predložijo samo kvalitativni podatki, se to utemelji.

**IIIa.2B Opis načina proizvodnje**

- (1) Opis načina proizvodnje, ki je priložen vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v skladu s členom 8, se pripravi tako, da zagotavlja ustrezen opis značilnosti uporabljenih postopkov.
- (2) Navedejo se imena, naslovi in odgovornosti vsakega proizvajalca, vključno s pogodbenimi izvajalci, in vsak predlagani proizvodni obrat ali objekt, vključen v proizvodnjo, preskušanje in sproščanje serij.
- (3) Opis proizvodnega postopka vključuje vsaj:
  - (a) različne stopnje proizvodnje, vključno z izdelavo učinkovine in opisom korakov čiščenja;

▼ **M1**

- (b) zagotovi se shematski prikaz poteka vseh zaporednih korakov, tako da je mogoče oceniti obnovljivost proizvodnega postopka in tveganja škodljivih učinkov na končna zdravila, kot je mikrobiološka kontaminacija;
  - (c) v primeru neprekinjene proizvodnje vse podrobnosti o sprejetih previdnostnih ukrepih za zagotavljanje homogenosti in konsistentnosti vseh serij končnega zdravila. Predložijo se informacije o tem, kako je opredeljena serija, in o predlaganih velikostih komercialne serije;
  - (d) seznam vseh snovi z ustreznimi koraki, v katerih se uporabijo, vključno s snovmi, ki jih med proizvodnjo ni mogoče reciklirati;
  - (e) podatke o mešanju in podrobne podatke o količini vseh uporabljenih snovi, vključno s primerom za reprezentativno proizvodno serijo;
  - (f) seznam medprocesnih kontrol, ki vključuje stopnjo proizvodnje, na kateri se izvedejo, in merila za sprejemljivost;
  - (g) pri sterilnih zdravilih, kadar se uporabljajo nefarmakopejski sterilizacijski pogoji, podatke o uporabljenih postopkih sterilizacije in/ali aseptičnih postopkih.
- (4) Za kritične korake ali kritične analize, uporabljene v proizvodnem postopku (npr. potrditev postopka sterilizacije ali aseptične obdelave ali polnjenja), se predložijo opis, dokumentacija in rezultati študij potrditve in/ali ocenjevanja, potrditev proizvodnega postopka kot celote pa se dokaže s predložitvijo rezultatov za tri zaporedne serije, proizvedene po opisanem postopku.

**IIIa.2C Proizvodnja in kontrola vhodnih snovi**

- (1) V tej točki „vhodne snovi“ pomenijo vse komponente, vključno z učinkovinami, ki so uporabljene pri proizvodnji biološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini. Gojišče, ki se uporablja pri proizvodnji učinkovin, se šteje za eno vhodno snov.
- (2) Kvalitativna in kvantitativna sestava se predložita, kadar organi menijo, da so te informacije pomembne za kakovost končnega zdravila in za tveganja, ki jih lahko pomeni.
- (3) Če se pri pripravi navedenih gojišč uporabijo snovi živalskega izvora, je treba navesti uporabljene živalske vrste in tkiva, poleg tega pa se dokaže skladnost z ustreznimi monografijami, vključno s splošnimi monografijami in splošnimi poglavji Evropske farmakopeje.
- (4) Predlagatelj priloži dokumentacijo, ki dokazuje, da vhodne snovi, vključno s semenskimi materiali, celičnimi semeni, serijami serumov in drugimi materiali, ki izvirajo iz živalskih vrst, pri katerih lahko pride do prenosa transmisivne spongiformne encefalopatije in ki so pomembne pri proizvodnji zdravila za uporabo v veterinarski medicini, izpolnjujejo zahteve iz Navodil o zmanjšanju tveganja prenosa

**▼ M1**

povzročiteljev živalske spongiformne encefalopatije z zdravili za uporabo v humani in veterinarski medicini ter iz ustrezne monografije Evropske farmakopeje.

- (5) Kot dokaz o skladnosti se lahko uporabi potrdilo o ustreznosti, ki ga je izdal Evropski direktorat za kakovost zdravil in zdravstvenega varstva, s sklicem na ustrezno monografijo Evropske farmakopeje.
- (6) Dokumentacija vključuje specifikacije, informacije o preskusih, ki se izvajajo za nadzor kakovosti vseh serij vhodnih snovi, in rezultate serije za vse uporabljene komponente ter se predloži v skladu z naslednjimi določbami.
- (7) Za vhodne snovi se predložijo potrdila o analizi, da se dokaže skladnost z opredeljenimi specifikacijami.
- (8) Barvilo v vseh primerih izpolnjuje zahteve iz Direktive 2009/35/ES.
- (9) Uporaba antibiotikov med proizvodnjo in konzervansov je v skladu z Evropsko farmakopejo.
- (10) Za nove pomožne snovi, tj. pomožne snovi, ki se v zdravilu za uporabo v veterinarski medicini v Uniji uporabljajo prvič ali imajo novo pot uporabe, se predložijo podatki o proizvodnji, karakterizaciji in kontrolah ter sklici v podporo podatkom o klinični in neklinični varnosti. Za barvila se izjave o skladnosti iz točk 3 in 4 dela II.2C2 štejejo za zadostne.

**IIIa.2C1 Vhodne snovi, navedene v farmakopejah**

- (1) Monografije Evropske farmakopeje se uporabljajo za vse vhodne snovi, ki so v njej navedene, razen če je predložena ustrezna utemeljitev.
- (2) Za druge snovi lahko vsaka država članica zahteva, da se za zdravila, ki se proizvajajo na njenem ozemlju, upošteva njena nacionalna farmakopeja.
- (3) Opis analitskih metod se lahko nadomesti s podrobnim sklicem na zadevno farmakopejo.
- (4) Rutinski preskusi, ki se izvajajo za vsako serijo vhodnih snovi, so taki, kot so navedeni v vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom. Če se uporabljajo preskusi, ki v farmakopeji niso navedeni, se predložijo dokazi, da vhodne snovi izpolnjujejo zahteve glede kakovosti iz navedene farmakopeje.
- (5) Kadar specifikacija ali druge določbe iz monografije Evropske farmakopeje ali farmakopeje države članice morda ne zadostujejo za zagotovitev kakovosti snovi, lahko pristojni organi od predlagatelja za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom zahtevajo ustrežnejše specifikacije. Domnevna nezadostnost se sporoči organom, pristojnim za zadevno farmakopejo.

**▼ M1****IIIa.2C2 Vhodne snovi, ki niso navedene v farmakopeji****IIIa.2C2.1 Vhodne snovi biološkega izvora**

- (1) Kadar se pri proizvodnji zdravil za uporabo v veterinarski medicini uporabljajo izvorne snovi, kot so mikroorganizmi, tkiva rastlinskega ali živalskega izvora, celice ali tekočine (vključno s krvjo) človeškega ali živalskega izvora ali biotehnoški celični konstrukti, se opišeta in dokumentirata izvor, vključno z geografsko regijo, in zgodovina vhodnih snovi. Navedejo se izvor ter splošno zdravstveno in imunološko stanje živali, uporabljenih pri proizvodnji, ter uporabi opredeljeni zbirni izvornih snovi.
- (2) Za semenske materiale, vključno s celičnimi semeni in zbirni serumov, ter po možnosti za izvorne snovi, iz katerih izhajajo, se odsotnost naključnih snovi (bakterij, mikoplazme, gliv in virusov) dokaže v skladu z Evropsko farmakopejo.
- (3) Predložijo se informacije o vseh snoveh biološkega izvora, uporabljenih na kateri koli stopnji proizvodnega postopka. Informacije vključujejo proizvodno strategijo, postopke čiščenja in inaktivacije z njihovo potrditvijo ter vse medprocesne kontrolne postopke za zagotavljanje kakovosti, varnosti in konsistentnosti med serijami končnega zdravila ter podatke o vseh preskusih kontaminacije, izvedenih za vsako serijo snovi. Navedejo se vsi posebni previdnostni ukrepi, ki so morda potrebni med shranjevanjem vhodne snovi, in po potrebi rok trajanja.
- (4) Kadar se uporabljajo vhodne snovi živalskega ali človeškega izvora, se opišejo ukrepi, s katerimi se zagotavlja odsotnost naključnih snovi. Če obstaja sum o prisotnosti naključnih snovi ali se ta ugotovi, se zadevni material zavrže ali predela, da se zmanjša tveganje prisotnosti pri potjenem zdravljenju. Če se prisotnost ugotovi ali sumi po zdravljenju, se zadevni material uporabi le, kadar nadaljnja predelava zdravila zagotavlja, da se te snovi lahko odstranijo in/ali inaktivirajo; odstranitev in/ali inaktivacija takih naključnih snovi se dokažeta.
- (5) Pri uporabi celičnih semen se dokaže, da se lastnosti celic niso spremenile vse do najvišje ravni prenosa, uporabljene pri proizvodnji.
- (6) Pri gensko spremenjenih vhodnih snoveh te informacije vsebujejo podatke, kot so opis začetnih celic ali sevov, konstrukcija ekspresijskega vektorja (ime, izvor, funkcija replikona, ojačevalec promotorja ter drugi regulacijski elementi), kontrola zaporedja učinkovito vrinjene DNK ali RNK, oligonukleotidno zaporedje plazmidnega vektorja v celicah, uporabljeni plazmid za kotransfekcijo, dodani ali izbrisani geni, biološke lastnosti končnega konstrukta ter izraženi geni, število kopij in genska stabilnost.
- (7) Pri zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo gensko spremenjene organizme (GSO) ali so sestavljena iz njih, se delu vloge o kakovosti priložijo tudi dokumenti, zahtevani v skladu z Direktivo 2001/18/ES.

**▼ M1**

- (8) Na zahtevo se zagotovijo vzorci biološke vhodne snovi ali reagentov, uporabljenih v postopkih preskušanja, da se pristojnemu organu omogoči izvajanje kontrolnih preskusov.

**IIIa.2C2.2 Vhodne snovi nebiološkega izvora**

- (1) Opis v obliki monografije vključuje:
- (a) ime vhodne snovi, ki izpolnjuje zahteve iz točke IIIa.2A1(4), se dopolni z morebitno blagovno ali znanstveno sopomenko,
  - (b) opis vhodne snovi v podobni obliki, kot se v Evropski farmakopeji uporablja za opis snovi,
  - (c) funkcijo vhodne snovi,
  - (d) metode identifikacije,
  - (e) navedejo se vsi posebni previdnostni ukrepi, ki so morda potrebni med shranjevanjem vhodne snovi, in po potrebi rok trajanja.

**IIIa.2D Kontrolni preskusi med proizvodnim postopkom**

- (1) Dokumentacija vključuje podrobne podatke o medprocesnih kontrolnih preskusih, ki se izvedejo na vmesnih stopnjah proizvodnje za potrditev konsistentnosti proizvodnega postopka in končnega zdravila. Za vsak kontrolni preskus se določijo specifikacije in opišejo analitske metode. Predloži se potrditev kontrolnih preskusov, razen če je utemeljeno drugače.
- (2) V specifikacijah za serije učinkovin se opredelijo merila za sprejemljivost in preskusi, ki se uporabljajo za izvajanje zadostnega nadzora nad kakovostjo učinkovine. Vključi se preskus biološke aktivnosti, razen če je utemeljeno drugače. Za nečistoče se določijo zgornje meje, pri čemer se upoštevajo pomisleki glede varnosti. Opredeli se mikrobiološka kakovost učinkovine. Odsotnost naključnih snovi (bakterij, mikoplazme, gliv in virusov) se dokaže v skladu z Evropsko farmakopejo.
- (3) V skladu z Direktivo 2010/63/EU in Evropsko konvencijo za zaščito vretenčarjev, ki se uporabljajo v poskusne in druge znanstvene namene, se preskusi izvajajo tako, da se uporabi najmanjše število živali in da se povzroči najmanj bolečine, trpljenja, stiske ali trajnih poškodb. Če je na voljo, se uporabi alternativni preskus *in vitro*, kadar se s tem nadomesti ali zmanjša uporaba živali ali zmanjša trpljenje.

**IIIa.2E Kontrolni preskusi končnega zdravila****IIIa.2E1 Specifikacija končnega zdravila**

Za vse preskuse se za oceno kakovosti navede dovolj podroben opis tehniki, ki se uporabijo pri analizi končnega zdravila.

▼ **M1**

Kadar obstajajo ustrezne monografije ter če se uporabljajo postopki preskušanja in mejne vrednosti, ki niso navedeni v monografijah Evropske farmakopeje ali, v nasprotnem primeru, v farmakopeji države članice, je treba predložiti dokaz, da bi končno zdravilo, če bi se preskus izvajal v skladu z navedenimi monografijami, izpolnjevalo zahteve glede kakovosti iz farmakopeje za zadevno farmacevtsko obliko. V vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom se navedejo preskusi, ki se izvajajo na reprezentativnih vzorcih vsake serije končnega zdravila. Kadar je to ustrezno, se navede pogostost preskusov, ki se izvedejo za končno zdravilo v rinfuznem stanju namesto za eno ali več serij, pripravljenih iz njega. Utemelji se pogostost preskusov, ki se ne izvajajo rutinsko. Navedejo in utemeljijo se merila za sprejemljivost za sproščanje. Predloži se potrditev kontrolnih preskusov, ki se izvedejo za končno zdravilo.

Za nečistoče se določijo zgornje meje, pri čemer se upoštevajo pomisleki glede varnosti.

### IIIa.2E2 **Opisi metod in potrditev preskusov sproščanja**

#### (1) Splošne značilnosti

Preskusi splošnih značilnosti se, kadar je to ustrezno, nanašajo na videz končnega zdravila ter na fizikalne ali kemijske preskuse, npr. pH in osmolalnosti. Za vsak posamezni primer predlagatelj za vsako navedeno značilnost navede specifikacije z ustreznimi mejami zaupanja.

#### (2) Identifikacija in preskus potence

Po potrebi se izvede poseben preskus za identifikacijo učinkovine. Kadar je to ustrezno, se lahko preskus za identifikacijo kombinira s preskusom potence.

Izvede se preskus aktivnosti ali preskus za določitev količine učinkovine ali preskus za kvantitativno meritev funkcionalnosti (biološka aktivnost/funkcionalni učinek), ki je povezana z ustreznimi biološkimi lastnostmi, da se dokaže, da bo vsaka serija vsebovala ustrezno potenco, da se zagotovi njena varnost in učinkovitost.

Biološka analiza je obvezna, kadar fizikalno-kemijske metode ne zagotovijo ustreznih informacij o kakovosti zdravila. Taka analiza, kadar je le mogoče, vključuje referenčne snovi in statistično analizo, ki omogoča izračunavanje mej zaupanja. Kadar se navedeni preskusi ne morejo izvesti na končnem zdravilu, se lahko opravijo na vmesni stopnji, in sicer čim pozneje v proizvodnem postopku.

Kadar pri proizvodnji končnega zdravila pride do razgradnje, se navedejo najvišje dopustne ravni posameznih in vseh razgradnih produktov neposredno po proizvodnji.

#### (3) Identifikacija in določanje vsebnosti komponent pomožnih snovi

Kolikor je to potrebno, se za pomožne snovi opravijo vsaj identifikacijski preskusi. Pri konzervansih je obvezen preskus zgornje in spodnje mejne vrednosti. Preskus zgornje mejne vrednosti je obvezen za katere koli druge komponente pomožnih snovi, ki bi lahko povzročile neželene učinke. Če je to ustrezno, se potrdijo količina in lastnosti adjuvantov ter njihovih komponent v končnem zdravilu, razen če je utemeljeno drugače.

**▼ M1****(4) Preskusi sterilnosti in čistosti**

Odsotnost naključnih snovi (bakterij, mikoplazme, gliv in bakterijskih endotoksinov, kadar je to ustrezno) se dokaže v skladu z Evropsko farmakopejo. Da se dokaže odsotnost kontaminacije z drugimi snovmi, se izvedejo ustrezni preskusi glede na naravo biološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini, način in pogoje proizvodnje. Če se za vsako serijo rutinsko izvede manj preskusov, kot je zahtevano v ustrezni Evropski farmakopeji, so ti preskusi ključni za skladnost z monografijo. Predloži se dokaz, da bi biološko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini izpolnjevalo zahteve, če bi bilo v celoti preskušeno v skladu z monografijo.

**(5) Rezidualna vlaga**

Za vsako serijo lipofiliziranega zdravila ali tablete se izvede preskus glede rezidualne vlage.

**(6) Količina polnjenja**

Izvedejo se ustrezni preskusi, da se dokaže ustrezna količina polnjenja.

**IIIa.2E3 Referenčni standardi ali snovi**

Predložijo se informacije o proizvodnem postopku, uporabljenem za določitev referenčne snovi. Če je bil pri razvoju zdravila za določen preskus uporabljen več kot en referenčni standard, se predloži zgodovina kvalifikacije z opisom, kako se je ohranjalo razmerje med različnimi standardi.

Če se uporabijo drugi referenčni pripravki in standardi, kot so določeni v Evropski farmakopeji, se opredelijo in podrobno opišejo.

**IIIa.2F Konsistentnost med serijami****IIIa.2F1 Učinkovina**

Za zagotovitev, da je kakovost učinkovine konsistentna med serijami, in dokaz skladnosti s specifikacijami se predložijo podatki o reprezentativnih serijah.

**IIIa.2F2 Končno zdravilo**

Za zagotovitev, da je kakovost zdravila konsistentna med serijami, in dokaz skladnosti s specifikacijami se predloži celoten protokol o treh zaporednih serijah, ki so reprezentativne za rutinsko proizvodnjo.

**IIIa.2G Preskusi stabilnosti**

- (1) Preskusi stabilnosti se nanašajo na stabilnost učinkovine in končnega zdravila, vključno s topili, če je to ustrezno. Če se učinkovine shranjujejo, se predvideni pogoji in trajanje shranjevanja opredelijo na podlagi podatkov o stabilnosti; ti se lahko pridobijo s preskušanjem samih učinkovin ali ustreznim preskušanjem končnega zdravila.

▼ **M1**

- (2) Opišejo se preskusi, na podlagi katerih so bili določeni rok uporabnosti, priporočeni pogoji shranjevanja in specifikacije ob izteku roka uporabnosti, ki jih predlaga predlagatelj. Navedeni preskusi se vedno izvajajo v realnem času; izvedejo se za vsaj tri reprezentativne serije, proizvedene v skladu z opisanim proizvodnim postopkom, in za zdravila, shranjena v končnih vsebnikih; vključujejo biološke in fizikalno-kemijske preskuse stabilnosti, izvedene v rednih intervalih, za končno zdravilo do navedenega konca roka uporabnosti.
- (3) Sklepne ugotovitve vsebujejo rezultate analiz, ki utemeljujejo predlagani rok uporabnosti v vseh predlaganih pogojih shranjevanja. Rezultati, dobljeni pri študiji o stabilnosti, se upoštevajo pri opredelitvi ustrezne formulacije in specifikacij sproščanja za zagotovitev skladnosti zdravila z navedenim rokom uporabnosti.
- (4) Kadar se zdravila dajejo s krmo, se po potrebi predložijo tudi informacije o roku uporabnosti zdravila za različne stopnje mešanja, kadar se vmešava v skladu s priporočenimi navodili.
- (5) Kadar je treba končno zdravilo pred dajanjem rekonstituirati ali se daje v pitni vodi, so zahtevani podatki o predlaganem roku uporabnosti za zdravilo, rekonstituirano v skladu s priporočili. Predložijo se podatki, ki podpirajo predlagani rok uporabnosti za rekonstituirano zdravilo.
- (6) Za vsebnike z več odmerki se po potrebi predložijo podatki o stabilnosti, ki utemeljujejo rok uporabnosti zdravila po tem, ko je zamašek prvič prprt ali odprt, določijo pa se tudi specifikacije po odprtju.
- (7) Kadar je možno, da bodo v končnem zdravilu nastali razgradni produkti, predlagatelj navede te produkte ter uporabljene metode identifikacije in postopke preskušanja.
- (8) Podatki o stabilnosti, pridobljeni v zvezi s kombiniranimi zdravili, se lahko uporabijo, kadar je to ustrezno utemeljeno, za izvedena zdravila, ki vsebujejo eno ali več enakih komponent.
- (9) Dokaže se učinkovitost vsakega sistema konzerviranja. Zadostujejo lahko informacije o učinkovitosti konzervansov v drugih podobnih bioloških zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki jih proizvaja isti proizvajalec.

**IIIa.2H Druge informacije**

V dokumentacijo se lahko vključijo informacije o kakovosti biološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki niso zajete v delih IIIa.2 do IIIa.2G.

**IIIa.3 Del 3: Dokumentacija o varnosti (preskusi varnosti in ostankov)**

- (1) Vsako poročilo o študiji vključuje:
- (a) kopijo načrta študije (protokola),
- (b) izjavo o upoštevanju dobre laboratorijske prakse, kadar je to ustrezno,



▼ **M1**

- (c) opis uporabljenih metod, naprav in materialov,
  - (d) opis in utemeljitev sistema preskusa,
  - (e) opis dobljenih rezultatov, ki je dovolj podroben, da omogoči neodvisno kritično oceno rezultatov neodvisno od razlage avtorja,
  - (f) statistično analizo rezultatov, kadar je to ustrezno,
  - (g) razpravo o rezultatih s pripombami o ugotovljenih ali neugotovljenih ravneh učinka in o nenavadnih ugotovitvah,
  - (h) ime laboratorija,
  - (i) ime vodje študije,
  - (j) podpis in datum,
  - (k) kraj in obdobje, v katerem je študija potekala,
  - (l) legendo za okrajšave in oznake, ne glede na to, ali so mednarodno sprejete ali ne,
  - (m) opis matematičnih in statističnih postopkov.
- (2) Objavljene študije se lahko sprejmejo, če vsebujejo dovolj podatkov in dovolj podrobnosti, da omogočajo neodvisno oceno. Eksperimentalne tehnike se opišejo dovolj podrobno, da jih je mogoče obnoviti, raziskovalec pa dokaže njihovo veljavnost. Povzetki študij, za katere podrobna poročila niso na voljo, se ne sprejmejo kot veljavna dokumentacija. Kadar je bila snov že ocenjena za določitev MRL, se lahko za izpolnitev nekaterih varnostnih zahtev navede sklic na poročilo o oceni MRL. Kadar je naveden sklic na poročilo o oceni MRL, ni treba predložiti študij, ki so bile že ocenjene kot del ocene MRL; predložijo se le nove študije, ki za oceno MRL niso bile na voljo. Če način izpostavljenosti (na primer za uporabnika) ni enak načinu, ki se uporablja v skladu z Uredbo (EU) 2018/78, so lahko potrebne nove študije.

**IIIa.3A Preskusi varnosti**

- (1) Dokumentacija o varnosti je ustrezna za oceno:
- (a) morebitne toksičnosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini ter vseh nevarnih ali neželenih učinkov pri ciljnih vrstah, ki se lahko pojavijo pri predlaganih pogojih uporabe;
  - (b) morebitnih tveganj, ki so lahko posledica izpostavljenosti ljudi zdravilu za uporabo v veterinarski medicini, na primer med dajanjem zdravila živali;
  - (c) morebitnih tveganj za okolje, ki so posledica uporabe zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

**▼ M1**

- (2) V nekaterih primerih je morda treba preskusiti metabolite izhodne spojine, če gre za problematične ostanke.
- (3) Pomožna snov, ki se v zdravilu za uporabo v veterinarski medicini uporablja prvič ali ima nov način uporabe, se obravnava kot učinkovina.
- (4) Obravnavajo se vsi oddelki iz dela IIIa.3A. Odvisno od narave zdravila nekateri oddelki morda niso relevantni in se lahko študije izpustijo, kadar je to utemeljeno.

**IIIa.3A1 Natančna identifikacija zdravila in njegovih učinkovin:**

- (a) mednarodno nelastniško ime (INN);
- (b) Mednarodna zveza za čisto in uporabno kemijo (IUPAC);
- (c) številka Službe za izvlečke o kemikalijah (CAS);
- (d) terapevtska, farmakološka in kemijska klasifikacija;
- (e) sopomenke in okrajšave;
- (f) strukturna formula;
- (g) molekulska formula;
- (h) molekulska masa;
- (i) stopnja nečistosti;
- (j) kvalitativna in kvantitativna sestava nečistoč;
- (k) opis fizikalnih lastnosti;
- (l) topnost v vodi in organskih topilih, izražena v g/l, z navedbo temperature;
- (m) lom svetlobe, optična rotacija itd.;
- (n) formulacija zdravila.

**IIIa.3A2 Farmakologija**

- (1) Farmakološke študije so poglobitnega pomena za razumevanje mehanizmov, iz katerih izhajajo terapevtski učinki zdravila za uporabo v veterinarski medicini, zato se vključijo farmakološke študije, ki so bile izvedene za ciljno živalsko vrsto, in kadar je to ustrezno, za neciljno vrsto. Če je to ustrezno, se lahko navedejo sklici na študije, predložene v delu 4 dokumentacije.
- (2) Farmakološke študije lahko pomagajo tudi pri razumevanju toksikoloških pojavov. Kadar ima zdravilo za uporabo v veterinarski medicini farmakološke učinke brez toksičnega odziva ali v odmerkih, ki so nižji od tistih, pri katerih se izzove toksičnost, se navedeni farmakološki učinki upoštevajo pri oceni varnosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

**▼ M1**

- (3) Pred zbiranjem dokumentacije o varnosti se pridobijo podatki o farmakoloških raziskavah v zvezi z laboratorijskimi živalmi ter vse ustrezne informacije, pridobljene med kliničnimi študijami v zvezi s ciljnim živalmi.

**IIIa.3A2.1 Farmakodinamika**

Za pomoč pri razumevanju morebitnih škodljivih učinkov pri študijah na živalih se predložijo informacije o mehanizmu delovanja učinkovin ter informacije o primarnih in sekundarnih farmakodinamičnih učinkih. Podrobno poročanje o farmakodinamičnih lastnostih v zvezi s terapevtskim učinkom se zagotovi v delu 4A dokumentacije.

**IIIa.3A2.2 Farmakokinetika**

Predložijo se podatki o usodi učinkovine in njenih metabolitov pri laboratorijskih živalih, ki zajemajo absorpcijo, porazdelitev, metabolizem in izločanje (ADME). Podatki zajemajo ugotovitve glede odmerka/učinka v farmakoloških in toksikoloških študijah za določitev ustrezne izpostavljenosti.

**IIIa.3A3 Toksikologija**

- (1) Pri pripravi dokumentacije o toksikologiji se upoštevajo smernice, ki jih objavi Agencija, o splošnem pristopu k preskušanju in smernice o določenih študijah. Te smernice vključujejo toksikološke podatke, potrebne za določanje varnosti za uporabnika, ter oceno škodljivih učinkov na ciljne živali in okolje.
- (2) Toksikološke študije se izvajajo z učinkovinami in ne s formuliranim zdravilom, razen če se izrecno zahteva drugače.
- (3) Študije na živalih se izvajajo za uveljavljene seve laboratorijskih živali, za katere so (po možnosti) na voljo podatki iz preteklosti.

**IIIa.3A3.1 Toksičnost enkratnega odmerka**

Študije toksičnosti enkratnih odmerkov se lahko uporabijo za napoved:

- (a) mogočih učinkov akutnega prevelikega odmerjanja na ciljno vrsto,
- (b) mogočih učinkov po nenamerni uporabi pri ljudeh,
- (c) odmerkov, ki se lahko koristno uporabijo v študijah o ponovljenih odmerkih.

Študije toksičnosti enkratnih odmerkov navajajo akutne toksične učinke snovi, čas njihovega nastopa in čas nastopa remisije.

Študije, ki se izvedejo, se izberejo za zagotavljanje informacij o varnosti za uporabnika, npr. če se pričakuje, da bo uporabnik zdravila za uporabo v veterinarski medicini znatno izpostavljen z vdihavanjem ali prek kože, se ti načini izpostavljenosti preučijo.

**▼ M1****IIIa.3A3.2 Toksičnost pri ponovljenih odmerkih**

Preskusi toksičnosti pri ponovljenih odmerkih so namenjeni odkrivanju fizioloških in/ali patoloških sprememb, ki jih povzroča ponavljajoče dajanje učinkovine ali kombinacije učinkovin, ki se preučujejo, ter določanju povezav med navedenimi spremembami in odmerki.

Običajno zadostuje študija toksičnosti pri ponovljenih odmerkih za eno vrsto poskusnih živali. Ta študija se lahko nadomesti s študijo, ki se izvede za ciljne živali. Pogostost in pot uporabe ter trajanje študije se izberejo glede na predlagane pogoje klinične uporabe in/ali izpostavljenost uporabnika. Predlagatelj navede razloge za obseg in trajanje študij ter izbrane odmerke.

**IIIa.3A3.3 Toleranca pri ciljni vrsti**

Predloži se povzetek vseh znakov netolerance, ugotovljenih med študijami za ciljno vrsto, ki so bile izvedene (običajno s končno formulacijo) v skladu z zahtevami iz dela IIIa.4A4 (varnost za ciljne živali). Navedejo se zadevne študije, odmerki, pri katerih se je pojavila netoleranca, ter zadevne vrste in pasme. Navedejo se tudi podatki o morebitnih nepričakovanih fizioloških spremembah. V del 4 dokumentacije se vključijo celotna poročila o navedenih študijah.

**IIIa.3A3.4 Reproductivna toksičnost, vključno z razvojni toksičnostjo****(1) Študija o učinkih na razmnoževanje**

Za zdravila, namenjena uporabi pri plemenskih živalih, se predložijo študije o reproductivni varnosti v skladu s smernicami VICH GL43. Za oceno učinkov na uporabnika se študije o reproductivni toksičnosti za laboratorijske živali ne pričakujejo.

**(2) Študija o razvojni toksičnosti**

Za oceno učinkov pri ciljni živalski vrsti niso potrebne študije o razvojni toksičnosti za zdravila, namenjena le uporabi pri neplemenskimi živalih. Za druga zdravila se izvede študija o razvojni toksičnosti pri vsaj eni vrsti, ki je lahko ciljna vrsta.

Za oceno varnosti za uporabnika se v vseh primerih, kadar se lahko pričakuje znatna izpostavljenost uporabnika, izvede standardno preskušanje razvojne toksičnosti v skladu s standardnimi preskusi na podlagi uveljavljenih smernic (vključno s smernicami VICH GL32 in preskusi OECD).

**IIIa.3A3.5 Genotoksičnost**

Preskusi genotoksičnosti se izvedejo, da se ugotovijo spremembe, ki jih snov lahko povzroča na genskem materialu celic, razen če je utemeljeno drugače. Za vsako snov, ki naj bi bila prvič vključena v zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, se ocenijo njene genotoksične lastnosti.

**▼ M1**

Za učinkovine se običajno izvede standardni sklop preskusov genotoksičnosti v skladu s standardnimi preskusi na podlagi uveljavljenih smernic (vključno s smernicami VICH GL23 in preskusi OECD).

**IIIa.3A3.6 Rakotvornost**

Pri odločitvi o tem, ali so potrebni preskusi rakotvornosti, se upoštevajo rezultati preskusov genotoksičnosti, odnosi med strukturo in aktivnostjo ter ugotovitve preskusov toksičnosti pri ponovljenih odmerkih, ki lahko kažejo na možnost hiperplastičnih/neoplastičnih sprememb.

Upoštevajo se vsi znani mehanizmi toksičnosti, ki so specifični za vrsto, ter vse razlike v metabolizmu poskusne vrste, ciljne živalske vrste in ljudi.

Preskušanje rakotvornosti se izvede v skladu s standardnimi preskusi na podlagi uveljavljenih smernic (vključno s smernicami VICH GL28 in preskusi OECD).

**IIIa.3A3.7 Izjeme**

Kadar je zdravilo za uporabo v veterinarski medicini namenjeno okalni uporabi, se pri ciljni živalski vrsti preuči sistemska absorpcija. Če je dokazano, da je sistemska absorpcija zanemarljiva, se lahko preskusi toksičnosti pri ponovljenih odmerkih, preskusi razvojne toksičnosti in preskusi rakotvornosti izpustijo, razen če:

- (a) se lahko pod predvidenimi pogoji uporabe pričakuje, da žival zdravilo za uporabo v veterinarski medicini zaužije oralno, ali
- (b) se pod predvidenimi pogoji uporabe pričakuje, da je uporabnik zdravila za uporabo v veterinarski medicini zdravilu izpostavljen oralno.

**IIIa.3A4 Druge zahteve****IIIa.3A4.1 Posebne študije**

Za določene skupine snovi ali če se v študijah s ponovljenim odmerkom pri živalih pojavijo spremembe v opaženih učinkih, ki nakazujejo na primer imunogenost, imunotoksičnost, nevrotoksičnost ali motnjo hormonske funkcije, se zahtevajo nadaljnji preskusi, kot so študije o senzibilizaciji ali preskusi zapoznele nevrotoksičnosti. Odvisno od narave zdravila je morda treba izvesti dodatne študije za oceno mehanizma, ki povzroča toksični učinek ali lahko draži.

Za proizvode, pri katerih so lahko izpostavljeni koža ali oči, se predložijo študije o dražilnosti in senzibilizaciji. Navedene študije se običajno izvedejo s končno formulacijo.

Pri načrtovanju teh študij in oceni njihovih rezultatov se upoštevajo najnovejša znanstvena spoznanja in uveljavljene smernice.

▼ **M1****IIIa.3A4.2 Ugotovitve pri ljudeh**

Predložijo se informacije o tem, ali se farmakološko aktivne snovi v zdravilu za uporabo v veterinarski medicini uporabljajo kot zdravila pri zdravljenju ljudi; če je tako, se na podlagi objavljenih študij pripravi poročilo o vseh ugotovljenih učinkih (vključno z neželenimi učinki) pri ljudeh in njihovih vzrokih, če so lahko pomembni za oceno varnosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini; kadar se sestavine zdravila za uporabo v veterinarski medicini same ne uporabljajo ali ne uporabljajo več kot zdravila pri zdravljenju ljudi iz varnostnih razlogov, se navedejo, če so javno dostopne.

**IIIa.3A4.3 Razvoj odpornosti in povezano tveganje pri ljudeh**

Zahteve glede podatkov, navedene v tej točki, so povezane s protibakterijskimi snovmi in se morda ne uporabljajo za druge vrste protimikrobnih snovi (in sicer protivirusna zdravila, antimikotike in antiprotozoike); pri snoveh, ki niso protibakterijske in pri katerih je obstoj mikrobnе odpornosti dobro dokazan, se lahko upoštevajo iste zahteve, kadar je to ustrezno.

Potrebni so podatki o morebitnem pojavu odpornih bakterij ali determinantah odpornosti, ki so pomembne za zdravje ljudi in ki so povezane z uporabo zdravil za uporabo v veterinarski medicini. Pri tem je zlasti pomemben mehanizem razvoja in selekcije te odpornosti. Po potrebi se predlagajo ukrepi za omejitev razvoja odpornosti zaradi predvidene uporabe zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

Podatki o odpornosti, pomembni za klinično uporabo zdravila pri ciljnih živalih, se obravnavajo v skladu z delom IIIa.4A2. Kadar je to ustrezno, se navedejo sklici na podatke iz dela IIIa.4A2.

- (1) Pri živalih za proizvodnjo živil se ocena tveganja nanaša na:
  - (a) prepoznavanje odpornih bakterij ali determinant odpornosti, ki bi bile lahko povezane z boleznijo ljudi (zoonotskih in/ali komenzalnih bakterij) in ki nastanejo s selekcijo zaradi uporabe protimikrobnih zdravil za uporabo v veterinarski medicini pri ciljnih živalih (prepoznavanje nevarnosti);
  - (b) verjetnost sproščanja prepoznanih nevarnosti iz ciljne živalske vrste zaradi uporabe obravnavanega zdravila za uporabo v veterinarski medicini;
  - (c) verjetnost poznejše izpostavljenosti ljudi prepoznanim nevarnostim s prenosom z živali ali z neposrednim stikom ter njene posledice (škodljivi učinki na zdravje) za zdravje ljudi. Navodila so na voljo v smernicah VICH GL27 in smernicah EU.
- (2) Pri hišnih živalih se upoštevanje tveganja za zdravje ljudi ali javno zdravje nanaša na:
  - (a) prepoznavanje odpornih bakterij ali determinant odpornosti, ki bi lahko bile povezane z boleznijo ljudi in ki nastanejo s selekcijo zaradi uporabe protimikrobnih zdravil za uporabo v veterinarski medicini pri ciljnih živalih;

▼ **M1**

- (b) oceno izpostavljenosti zoonotskim in komenzalnim bakterijam pri ciljnih živalski vrsti na podlagi pogojev uporabe obravnavanega zdravila za uporabo v veterinarski medicini;
- (c) upoštevanje poznejše izpostavljenosti ljudi mikrobnim odpornosti in njenih posledic za zdravje ljudi.

- (3) Obravnava se odpornost v okolju.

**IIIa.3A5 Varnost za uporabnike**

Oddelek o varnosti za uporabnike vključuje oceno učinkov, ugotovljenih v delih IIIa.3A do IIIa.3A4, in navedene učinke povezuje z vrsto in obsegom izpostavljenosti ljudi zdravilu, da se lahko oblikujejo ustrezna opozorila za uporabnike in določijo drugi ukrepi za obvladovanje tveganja.

Varnost za uporabnike se obravnava v skladu s smernicami Odbora za zdravila za uporabo v veterinarski medicini (CVMP).

**IIIa.3A6 Ocena tveganja za okolje****IIIa.3A6.1 Ocena tveganja za okolje pri zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki ne vsebujejo gensko spremenjenih organizmov ali niso sestavljena iz njih**

- (1) Ocena tveganja za okolje se izvede, da se ocenijo morebitni škodljivi učinki, ki jih ima lahko uporaba zdravila za uporabo v veterinarski medicini na okolje, in določi tveganje teh učinkov. V oceni se navedejo tudi vsi previdnostni ukrepi, ki so morda potrebni za zmanjšanje takega tveganja.
- (2) Ocena zajema dve stopnji. Prva stopnja ocene je vedno obvezna. Podrobnosti ocene se predložijo v skladu s smernicami, ki jih objavi Agencija. Vključujejo morebitno izpostavljenost okolja zdravilu in stopnjo tveganja zaradi tovrstne izpostavljenosti ob upoštevanju zlasti naslednjih vidikov:
  - (a) ciljne živalske vrste in predlaganega vzorca uporabe,
  - (b) načina dajanja zdravila, zlasti verjetnega obsega neposrednega prehajanja zdravila v okoljske sisteme,
  - (c) morebitnega izločanja zdravila, njegovih učinkovin ali zadevnih metabolitov v okolje prek zdravljenih živali, obstojnosti v takih izločkih,
  - (d) odstranjevanja neuporabljenih zdravil za uporabo v veterinarski medicini ali drugih odpadnih proizvodov.
- (3) Na drugi stopnji se v skladu s smernicami, ki jih objavi Agencija, izvedejo nadaljnje specifične raziskave o usodi zdravila in njegovih učinkih na določene ekosisteme. Upoštevajo se obseg izpostavljenosti okolja zdravilu in razpoložljive informacije o fizikalnih/kemijskih, farmakoloških in/ali toksikoloških lastnostih zadevnih snovi, vključno z metaboliti v primeru ugotovljenega tveganja, ki so bile pridobljene pri izvajanju drugih preskusov in preskušanj, ki jih zahteva ta uredba.

▼ **M1**

Pri zdravilih, namenjenih živalim za proizvodnjo živil, se obstojne, bioakumulativne in strupene ali zelo obstojne in zelo bioakumulativne snovi razvrstijo glede na merila iz Priloge XIII k uredbi REACH ter ocenijo glede na objavljene smernice Agencije za ocenjevanje, koliko so snovi v zdravilih za uporabo v veterinarski medicini obstojne, bioakumulativne in strupene ter zelo obstojne in zelo bioakumulativne.

### IIIa.3A6.2 **Ocena tveganja za okolje pri zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo gensko spremenjene organizme ali so sestavljena iz njih**

- (1) Vlogi za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebuje gensko spremenjene organizme ali je sestavljeno iz njih, se priložijo tudi dokumenti, zahtevani v skladu s členom 2 in delom C Direktive 2001/18/ES.
- (2) Morebitni škodljivi učinki na zdravje ljudi in okolje, ki se lahko pojavijo ob prenosu genov z GSO na druge organizme ali nastanejo zaradi genskih sprememb, se natančno ocenijo za vsak primer posebej. Namen take ocene tveganja za okolje je ugotoviti in oceniti morebitne neposredne in posredne, takojšnje ali zapoznele škodljive učinke GSO na zdravje ljudi in okolje (vključno z rastlinami in živalmi), izvede pa se v skladu z načeli iz Priloge II k Direktivi 2001/18/ES.

### IIIa.3B **Preskusi ostankov**

- (1) V tej točki se uporabljajo opredelitve iz Uredbe (ES) št. 470/2009.
- (2) Namen preučevanja deplecije ostankov iz užitnih tkiv ali jajc, mleka in meda (voska, če je to ustrezno), pridobljenih iz zdravljenih živali, je ugotoviti, pod katerimi pogoji in v kakšni količini lahko ostanki ostanejo v živilih, proizvedenih iz navedenih živali. Poleg tega študije omogočajo določitev karence.
  - (a) v kolikšni meri in kako dolgo ostanki zdravil za uporabo v veterinarski medicini ali njihovi metaboliti ostanejo v užitnih tkivih zdravljenih živali ali v mleku, jajcih in/ali medu (vosku, če je to ustrezno), ki so pridobljeni iz take živali;
  - (b) da je mogoče določiti realistične karence, ki jih je mogoče ugotoviti pod praktičnimi pogoji kmetovanja, da se prepreči tveganje za zdravje potrošnike živil, pridobljenih iz zdravljenih živali;
  - (c) da so analitske metode, uporabljene pri študijah o depleciji ostankov, zadostno potrjene za potrebno zagotovitev, da so predloženi podatki o ostankih primerni za podlago za določanje karence.



▼ **M1****IIIa.3B1 Identifikacija zdravila**

Predloži se identifikacija zdravil za uporabo v veterinarski medicini, uporabljenih v preskusu, ki vključuje:

- (a) sestavo,
- (b) rezultate fizikalnih in kemijskih preskusov (potenca in čistost) za ustrezne serije,
- (c) identifikacijo serije.

**IIIa.3B2 Deplecija ostankov**

- (1) Namen teh študij, pri katerih se meri hitrost deplecije ostankov iz ciljne živali po zadnjem dajanju zdravila za uporabo v veterinarski medicini, je omogočiti določitev karenc, potrebnih za zagotovitev, da v živilih, pridobljenih iz zdravljenih živali, ni ostankov, ki bi lahko bili nevarni za potrošnike.
- (2) Sporoči se trenutno stanje MRL za komponente zdravila za uporabo v veterinarski medicini pri zadevni ciljni vrsti.
- (3) Ravni prisotnih ostankov se določijo z zadostno pogostostjo po tem, ko so preskusne živali prejele zadnji odmerek zdravila za uporabo v veterinarski medicini. Študije za sesalce in ptice se izvedejo v skladu s smernicami VICH GL48 in drugimi ustreznimi smernicami. Študije o ostankih v medu se izvedejo v skladu s smernicami VICH GL56, študije o depleciji pri vodnih vrstah pa v skladu s smernicami VICH GL57.
- (4) Na podlagi ocene se obravnava utemeljitev za predlagano karenc.

**IIIa.3B3 Analitska metoda za ostanke**

- (1) Študije o depleciji ostankov, analitske metode in njihove potrditve se izvedejo v skladu s smernicami VICH GL49.
- (2) Primernost predlaganih analitskih metod se oceni glede na najnovejša znanstvena in tehnična spoznanja ob predložitvi vloge.

**IIIa.4 *Del 4: Dokumentacija o učinkovitosti (predklinične študije in klinična preskušanja)*****IIIa.4A Predklinične študije**

Namen predkliničnih študij je preučiti varnost in učinkovitost zdravila za ciljne živali, potrebne pa so za določitev farmakološke aktivnosti, farmakokinetičnih lastnosti, odmerka in dozirnega intervala, odpornosti (kadar je to ustrezno) ter tolerance zdravila pri ciljni živali.

**IIIa.4A1 Farmakologija****IIIa.4A1.1 Farmakodinamika**

- (1) Opredelijo se farmakodinamični učinki učinkovin v zdravilu za uporabo v veterinarski medicini.

▼ **M1**

- (2) Ustrezno se opišejo način delovanja in farmakološki učinki, na katerih temelji priporočena uporaba v praksi, vključno s sekundarnimi učinki (če obstajajo). Na splošno se preučijo učinki na glavne funkcije organizma. Rezultati se izrazijo kvantitativno (na primer s krivuljami odmerek-úinek, krivuljami čas-úinek itd.) in po možnosti v primerjavi s snovjo, katere aktivnost je dobro znana. Kadar se trdi, da je aktivnost učinkovine večja, se prikaže razlika in dokaže njena statistična značilnost.
- (3) Preučijo se vsi učinki drugih značilnosti zdravila (kot je pot uporabe ali formulacija) na farmakološko aktivnost učinkovine.
- (4) Eksperimentalne tehnike, razen če gre za standardne postopke, se opišejo dovolj podrobno, da jih je mogoče obnoviti in določiti njihovo veljavnost. Eksperimentalni rezultati se jasno predstavijo; predstavijo se tudi rezultati morebitnih statističnih primerjav.
- (5) Razen če so podani ustrezni nasprotni razlogi, se preučijo tudi vse kvantitativne spremembe odzivov, ki so posledica večkratnega dajanja zdravila.

**IIIa.4A1.2 Farmakokinetika**

- (1) V okviru ocene varnosti za ciljne živali in učinkovitosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini pri ciljnih vrstah se zahtevajo osnovni farmakokinetični podatki o učinkovini, zlasti če se to nanaša na novo snov ali formulacijo.
- (2) Cilji farmakokinetičnih študij za ciljno živalsko vrsto se lahko razdelijo na štiri glavna področja:
  - (a) opisati osnovne farmakokinetične značilnosti (in sicer absorpcijo, porazdelitev, metabolizem in izločanje) učinkovine v formulaciji;
  - (b) preučiti razmerja med režimom odmerjanja, plazemsko koncentracijo in koncentracijo v tkivih v odvisnosti od časa ter farmakološkimi, terapevtskimi ali toksičnimi učinki;
  - (c) kadar je to ustrezno, primerjati farmakokinetične parametre pri različnih ciljnih vrstah in preučiti mogoče razlike, povezane z vrsto, ki vplivajo na varnost za ciljne živali in učinkovitost zdravila za uporabo v veterinarski medicini;
  - (d) kadar je to ustrezno, primerjati biološko uporabnost v podporo povezovanju informacij o varnosti in učinkovitosti med različnimi zdravili, farmacevtskimi oblikami, jakostmi ali potmi uporabe ali primerjati vpliv sprememb pri proizvodnji ali sestavi, vključno s pilotnimi in končnimi formulacijami.
- (3) Pri ciljnih živalskih vrstah so farmakokinetične študije načeloma potrebne za dopolnitev farmakodinamičnih študij za podporo določitvi varnih in učinkovitih režimov odmerjanja (pot uporabe in mesto dajanja, odmerek, dozorni interval, število dajanj itd.). Včasih so potrebne dodatne farmakokinetične študije za določitev režimov odmerjanja v skladu z nekaterimi značilnostmi populacije.

**▼ M1**

- (4) Kadar se farmakokinetične študije predložijo v okviru dela 3 dokumentacije, se lahko navedejo sklici na tovrstne študije.
- (5) Za fiksne kombinacije glej oddelek IV.

**IIIa.4A2 Razvoj odpornosti in s tem povezano tveganje pri živalih**

- (1) Za zadevna biološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini (na primer snovi s protimikrobno in antiparazitsko aktivnostjo) se predložijo informacije o trenutni odpornosti (če je to ustrezno) in morebitnem pojavu odpornosti, ki je klinično pomembna za navedeno indikacijo pri ciljni živalski vrsti. Po možnosti se predložijo informacije o mehanizmih odpornosti, molekularni geni osnovi odpornosti in hitrosti prenosa determinant odpornosti. Kadar je to ustrezno, se predložijo informacije o soodpornosti in navzkrižni odpornosti. Predlagatelj predlaga ukrepe za omejitev razvoja odpornosti pri klinično pomembnih organizmih v zvezi s predvideno uporabo zdravila za uporabo v veterinarski medicini.
- (2) Odpornost, pomembna za tveganja za ljudi, se obravnava v delu 3 dokumentacije. Kadar je to ustrezno, se navedejo sklici na podatke iz dela 3 dokumentacije.

**IIIa.4A3 Določitev in potrditev odmerka**

- (1) Zagotovijo se ustrezni podatki za utemeljitev predlaganega odmerka, dozirnega intervala, trajanja zdravljenja in intervala ponovnega zdravljenja.
- (2) Za študije, izvedene v terenskih pogojih, se predložijo ustrezne informacije, kot je navedeno pri kliničnih študijah.

**IIIa.4A4 Toleranca pri ciljni živalski vrsti**

- (1) Preučita se lokalna in sistemska toleranca zdravila za uporabo v veterinarski medicini pri ciljni živalski vrsti. Namen študij o varnosti za ciljne živali je opredeliti znake netolerance in določiti ustrezno mejo varnosti pri uporabi priporočenih poti uporabe. To je mogoče doseči s povečevanjem odmerka in/ali podaljševanjem trajanja zdravljenja.
- (2) Poročila o študijah vključujejo podatke o vseh pričakovanih farmakoloških učinkih in vseh neželenih učinkih. Izvajanje študij o varnosti za ciljne živali je v skladu s smernicami VICH in zadevnimi smernicami, ki jih objavi Agencija. Informacije o varnosti za ciljno vrsto se lahko zagotovijo tudi z drugimi predkliničnimi študijami in kliničnimi študijami ter pomembnimi informacijami iz objavljenih literature.

**IIIa.4B Klinična preskušanja****IIIa.4B1 Splošna načela**

- (1) Klinična preskušanja se načrtujejo, izvajajo in sporočajo ob upoštevanju smernic VICH in ustreznih smernic, ki jih objavi Agencija. Podatki, ki izhajajo iz kliničnih preskušanj, izvedenih zunaj Unije, se lahko pri oceni vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom upoštevajo le, če so dovolj reprezentativni za razmere v Uniji.

**▼ M1**

- (2) Eksperimentalni podatki, kot so raziskovalna/pilotna preskušanja, ali rezultati neeksperimentalnih pristopov se potrjuje s podatki, pridobljenimi v normalnih pogojih na terenu, razen če je utemeljeno drugače.
- (3) Namen kliničnih preskušanj je v terenskih pogojih preučiti varnost za ciljne živali in učinkovitost zdravila za uporabo v veterinarski medicini v normalnih pogojih reje živali in/ali kot del dobre veterinarske prakse. Z njimi se dokaže učinek zdravila za uporabo v veterinarski medicini po dajanju predvideni ciljni vrsti pri uporabi predlaganega režima odmerjanja in predlaganih poteh uporabe. Preskušanje se načrtuje tako, da je v podporo indikacijam in da se pri njem upoštevajo vse kontraindikacije glede na vrsto, starost, pasmo in spol, navodila za uporabo zdravila za uporabo v veterinarski medicini ter vsi neželeni učinki, ki jih lahko ima.
- (4) Vsa veterinarska klinična preskušanja se izvajajo v skladu s podrobnim protokolom preskušanja. Pri formulacijah, namenjenih uporabi v veterinarskih kliničnih preskušanjih v Uniji, se na oznaki jasno in neizbrisno navede besedilo „samo za uporabo v veterinarskem kliničnem preskušanju“.
- (5) Razen če je utemeljeno drugače, se klinična preskušanja izvajajo s kontrolnimi živalmi (kontrolirana klinična preskušanja). Rezultati glede učinkovitosti, dobljeni za novo zdravilo, se primerjajo z rezultati za ciljno živalsko vrsto, ki je prejela zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, za katero je bilo izdano dovoljenje za promet v Uniji, za katero je bila dokazana sprejemljiva raven učinkovitosti in ki je bilo odobreno za predlagane indikacije za uporabo pri isti ciljni živalski vrsti, ali ki je prejela placebo ali ni bila zdravljena. Poroča se o vseh pozitivnih ali negativnih rezultatih.
- (6) Pri načrtovanju protokola, analizi in ocenjevanju kliničnih preskušanj se uporabljajo uveljavljena statistična načela v skladu z ustreznimi smernicami, ki jih objavi Agencija, razen če je utemeljeno drugače.

**IIIa.4B2 Dokumentacija**

Dokumentacija o učinkovitosti vključuje vso predklinično in klinično dokumentacijo, ugodno ali neugodno za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, da se omogoči objektivna skupna ocena razmerja med tveganji in koristmi zdravila.

**IIIa.4B2.1 Rezultati predkliničnih študij**

Kadar je mogoče, se podajo podrobni podatki o rezultatih:

- (a) preskusov, s katerimi se preučuje farmakološka aktivnost;
- (b) preskusov, s katerimi se preučujejo farmakodinamični mehanizmi, na katerih temelji terapevtski učinek;
- (c) preskusov, s katerimi se preučuje glavni farmakokinetični profil;
- (d) preskusov, s katerimi se preučuje varnost za ciljne živali;

▼ **M1**

(e) preskusov za določitev in potrditev odmerka (vključno z dozirnimi intervalom, trajanjem zdravljenja in morebitnim intervalom ponovnega zdravljenja);

(f) preskusov in raziskav odpornosti, kadar je to ustrezno.

Če se med preskusi pojavijo nepričakovani rezultati, se ti rezultati dovolj podrobno opišejo. Poleg tega se v vseh poročilih o predkliničnih študijah predložijo naslednji podrobni podatki:

(a) povzetek;

(b) protokol študije;

(c) podroben opis ciljev, načrtovanja in izvedbe z vključitvijo uporabljenih metod, naprav in materialov, podatki, kot so vrsta, starost, teža, spol, število, pasma ali sev živali, identifikacija živali, odmerek, pot uporabe in časovni raspored dajanja zdravila;

(d) statistična analiza rezultatov;

(e) objektivna razprava o dobljenih rezultatih s sklepi o učinkovitosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini in varnosti za ciljne živali.

Izpuščatev katerih koli takih podatkov se utemelji.

#### IIIa.4B2.2 **Rezultati kliničnih preskušanj**

Vsak raziskovalec zagotovi vse podrobne podatke pri individualnem zdravljenju kot ločeno individualno poročilo, pri skupinskem zdravljenju pa kot skupno poročilo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom sprejme vse potrebne ukrepe, da zagotovi, da se originalni dokumenti, ki so podlaga za predložene podatke, hranijo vsaj pet let po tem, ko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ni več dovoljeno.

Pri vsakem kliničnem preskušanju se klinične ugotovitve strnejo v povzetek preskušanj in rezultatov, v katerem so navedeni predvsem:

(a) število kontrolnih in poskusnih živali, zdravljenih individualno ali skupinsko, ki so razdeljene glede na vrsto, pasmo ali sev, starost in spol;

(b) število živali, ki so bile predčasno izločene iz preskušanj, in razlogi za izločitev;

(c) za kontrolne živali podatki o tem, ali:

(i) niso bile zdravljene,

(ii) so prejele placebo,

▼ **M1**

- (iii) so prejele drugo zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, dovoljeno v Uniji, za katero je bila dokazana sprejemljiva raven učinkovitosti in ki je bilo odobreno za predlagane indikacije za uporabo pri isti ciljni živalski vrsti, ali
- (iv) so prejele isto učinkovino, ki se preskuša, v drugačni formulaciji ali po drugi poti;
- (d) pogostost ugotovljenih neželenih učinkov;
- (e) ugotovitve o vplivu na proizvodnost živali, kadar je to ustrezno;
- (f) podatki o poskusnih živalih, pri katerih je tveganje povečano zaradi njihove starosti, načina reje ali hranjenja ali namena njihove uporabe, ali živalih, ki jih je treba posebej obravnavati zaradi njihovega fiziološkega ali patološkega stanja;
- (g) statistična ocena rezultatov.

Glavni raziskovalec pripravi splošne sklepne ugotovitve o učinkovitosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini in njegovi varnosti za ciljne živali pod predlaganimi pogoji uporabe ter predloži zlasti vse informacije o indikacijah in kontraindikacijah, odmerkih, povprečnem trajanju zdravljenja, in kadar je to ustrezno, o vseh ugotovljenih medsebojnih vplivih z drugimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini ali krmnimi dodatki in o posebnih previdnostnih ukrepih, ki jih je treba sprejeti med zdravljenjem, ter kliničnih znakov prevelikega odmerjanja, kadar so ugotovljeni.

## ODDELEK IIIb

**ZAHTEVE ZA IMUNOLOŠKA ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI**

Za imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini, kot so opredeljena v členu 4(5), se uporabljajo naslednje zahteve, razen če je drugače določeno v oddelku IV.

IIIb.1 ***Del 1: Povzetek dokumentacije***

Glej oddelek I.

IIIb.2 ***Del 2: Dokumentacija o kakovosti (fizikalno-kemijske, biološke in mikrobiološke informacije)***IIIb.2.A **Opis zdravila**IIIb.2A1 **Kvalitativna in kvantitativna sestava**

- (1) Podatki o kvalitativni sestavi vseh sestavin imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini pomenijo navedbo ali opis:
  - (a) učinkovin,
  - (b) sestavin adjuvantov,
  - (c) sestavin drugih pomožnih snovi ne glede na njihovo vrsto ali uporabljeno količino, vključno s konzervansi, stabilizatorji, barvili, snovmi za izboljšanje okusa, aromami, označevalci itd.,
  - (d) spremljajočih rekonstitucijskih topil.

**▼ M1**

- (2) Navedeni podatki iz točke 1 se dopolnijo z vsemi ustreznimi podatki o stični ovojnini in po potrebi zunanji ovojnini, in kadar je to ustrezno, načinu zapiranja ovojnine ter podatki o pripomočkih, s katerimi se imunološko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini uporablja ali daje in ki bodo priloženi zdravilu. Če pripomoček ni priložen imunološkemu zdravilu za uporabo v veterinarski medicini, se predložijo ustrezne informacije o njem, kadar je to potrebno za oceno zdravila.
- (3) Običajna terminologija, ki se uporablja pri opisovanju sestavin imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ne glede na uporabo drugih določb člena 8 pomeni:
- (a) pri snoveh, ki so navedene v Evropski farmakopeji, ali, v nasprotnem primeru, v farmakopeji ene od držav članic, glavni naslov zadevne monografije, ki bo obvezna za vse take snovi, s sklicem na zadevno farmakopejo;
- (b) pri drugih snoveh mednarodno nelastniško ime (INN), ki ga priporoča Svetovna zdravstvena organizacija, ki ga lahko spremlja drugo nelastniško ime, ali kadar ti imeni ne obstajata, natančno znanstveno oznako; pri snoveh, ki nimajo mednarodnega nelastniškega imena ali natančne znanstvene oznake, se v izjavi opiše, kako in iz česa so pripravljene, in kadar je to ustrezno, se dodajo še drugi ustrezni podatki;
- (c) pri barvilih označitev s kodo „E“, ki jim je dodeljena v skladu z Direktivo 2009/35/ES.
- (4) Za podatke o kvantitativni sestavi učinkovin imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini je treba, kadar je le mogoče, opredeliti število organizmov, vsebnost specifičnih beljakovin, maso, število mednarodnih enot (IU) ali enot biološke aktivnosti na enoto odmerka ali enoto volumna, pri sestavinah pomožnih snovi in adjuvantih pa maso ali volumen vsakega posebej, ob ustreznem upoštevanju podatkov iz dela IIb.2B.
- (5) Uporabi se mednarodna enota biološke aktivnosti, če je opredeljena.
- (6) Enote biološke aktivnosti, za katere ne obstajajo objavljeni podatki, se izrazijo tako, da zagotavljajo nedvoumne informacije o aktivnosti sestavin, npr. z navedbo količine, kot je določena s titracijo ali preskušanjem potence končnega zdravila.
- (7) Sestava se navede v smislu najmanjših količin, in kadar je to ustrezno, z največjimi količinami.

**IIIb.2A2 Razvoj zdravila**

- (1) Predloži se obrazložitev vsaj za:
- (a) izbiro sestave in izbiro sestavin, zlasti v zvezi z njihovimi predvidenimi funkcijami in koncentracijami;
- (b) vključitev konservansa v sestavo se utemelji;

▼ **M1**

- (c) stično ovojnino ter primernost vsebnika in njegovega sistema zapiranja, ki se uporabljajo za shranjevanje in uporabo končnega zdravila. Študija o medsebojnih vplivih med končnim zdravilom in primarno ovojnino se predloži, če obstaja možnost tveganja za takšne medsebojne vplive, zlasti pri pripravkih za vbrzganje;
  - (d) mogočo nadaljnjo ovojnino, zunanjo ovojnino, če je to ustrezno;
  - (e) predlagane velikosti pakiranj v zvezi s predlagano potjo uporabe, odmerjanjem in ciljno vrsto;
  - (f) morebitne presežke v formulaciji za zagotovitev minimalne potence/vsebnosti antigena ob izteku roka uporabnosti z utemeljitvijo;
  - (g) izbiro postopka proizvodnje učinkovine in končnega zdravila;
  - (h) razpravo o razlikah med proizvodnimi postopki za proizvodnjo serij, uporabljenih v kliničnih preskušanjih, in postopkom, opisanim v vlogi za pridobitev dovoljenja za promet;
  - (i) kadar je pri končnem zdravilu priporočena uporaba spremljevalnega preskusa (npr. diagnostičnega preskusa), se zagotovijo ustrezne informacije o testu.
- (2)      Obrazložitev se podpre z znanstvenimi podatki o razvoju zdravila.

**IIIb.2B    Opis načina proizvodnje**

- (1)      Opis načina proizvodnje, ki je priložen vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v skladu s členom 8, se pripravi tako, da zagotavlja ustrezen opis značilnosti uporabljenih postopkov, vključno z opredelitvijo ključnih stopenj proizvodnega postopka.
- (2)      Opis proizvodnega postopka vključuje vsaj:
- (a) različne stopnje proizvodnje (vključno s proizvodnjo antigena in postopki čiščenja) skupaj s shematskim prikazom poteka, tako da je mogoče oceniti obnovljivost proizvodnega postopka in tveganja škodljivih učinkov na končna zdravila, kot je mikrobiološka kontaminacija;
  - (b) v primeru neprekinjene proizvodnje vse podrobnosti o sprejetih previdnostnih ukrepih za zagotavljanje homogenosti in konsistentnosti vseh serij končnega zdravila. Predložijo se informacije o tem, kako je opredeljena serija, in o predlaganih velikostih komercialne serije;
  - (c) seznam vseh snovi z ustreznimi koraki, v katerih se uporabijo, vključno s snovmi, ki jih med proizvodnjo ni mogoče reciklirati;
  - (d) podatke o mešanju in podrobne podatke o količini vseh uporabljenih snovi, vključno s primerom za reprezentativno proizvodno serijo;



▼ **M1**

- (e) seznam medprocesnih kontrol, ki vključuje stopnjo proizvodnje, na kateri se izvedejo;
  - (f) pri sterilnih zdravilih, kadar se uporabljajo nefarmakopejski sterilizacijski pogoji, podatke o uporabljenih postopkih sterilizacije in/ali aseptičnih postopkih.
- (3) Opiše in dokumentira se potrditev vseh metod nadzora, ki se uporabljajo v proizvodnem postopku, predložijo pa se tudi zadevni rezultati, razen če je utemeljeno drugače. Prikažeta se postopek potrditve ključnih stopenj proizvodnega postopka in postopek potrditve celotnega proizvodnega postopka, pri čemer se predložijo rezultati za tri zaporedne serije, proizvedene po opisani metodi.

**IIIb.2C Proizvodnja in kontrola vhodnih snovi**

- (1) V tem delu „vhodne snovi“ pomenijo vse komponente, ki so uporabljene pri proizvodnji imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini.
- (2) Komercialno razpoložljivi sistemi adjuvantov, že pripravljene za uporabo, ki so označeni z blagovno znamko, in gojišča, ki se uporabljajo pri proizvodnji učinkovin, ki imajo več komponent, se štejejo za eno vhodno snov. Vendar se kvalitativna in kvantitativna sestava se predložita, kadar organi menijo, da so te informacije pomembne za kakovost končnega zdravila in tveganja, ki jih lahko predstavlja.
- (3) Če se pri pripravi navedenih gojišč ali sistemov adjuvantov uporabijo snovi živalskega izvora, je treba navesti uporabljene živalske vrste in tkiva, poleg tega pa se dokaže skladnost z ustreznimi monografijami, vključno s splošnimi monografijami in splošnimi poglavji Evropske farmakopeje.
- (4) Predlagatelj priloži dokumentacijo, ki dokazuje, da vhodne snovi, vključno s semenskimi materiali, celičnimi semeni, serijami serumov in drugimi materiali, ki izvirajo iz živalskih vrst, pri katerih lahko pride do prenosa transmisivne spongiformne encefalopatije in ki so pomembne pri proizvodnji zdravila za uporabo v veterinarski medicini, izpolnjujejo zahteve iz Navodil o zmanjšanju tveganja prenosa povzročiteljev živalske spongiformne encefalopatije z zdravili za uporabo v humani in veterinarski medicini ter iz ustreznih monografij Evropske farmakopeje. Kot dokaz o skladnosti se lahko uporabi potrdilo o ustreznosti, ki ga je izdal Evropski direktorat za kakovost zdravil in zdravstvenega varstva, s sklicem na ustrežno monografijo Evropske farmakopeje.
- (5) Dokumentacija vključuje specifikacije, informacije o preskusih, ki se izvajajo za nadzor kakovosti vseh serij vhodnih snovi, in rezultate serije za vse uporabljene komponente ter se predloži v skladu z zahtevami iz tega dela.
- (6) Za vhodne snovi se predložijo potrdila o analizi, da se dokaže skladnost z opredeljenimi specifikacijami.
- (7) Barvilo v vseh primerih izpolnjuje zahteve iz Direktive 2009/35/ES.

**▼ M1**

- (8) Uporaba antibiotikov med proizvodnjo in vključitev konzervansov v sestavo končnega zdravila je utemeljena in skladna z Evropsko farmakopejo.
- (9) Za nove pomožne snovi, tj. pomožne snovi, ki se v zdravilu za uporabo v veterinarski medicini v Uniji uporabljajo prvič ali imajo novo pot uporabe, se predložijo podatki o proizvodnji, karakterizaciji in kontrolah ter sklici v podporo podatkom o klinični in neklinični varnosti. Za barvila se izjave o skladnosti iz točk 3 in 4 dela II.2C2 štejejo za zadostne.

**IIIb.2C1 Vhodne snovi, navedene v farmakopejah**

- (1) Monografije Evropske farmakopeje se uporabljajo za vse vhodne snovi, ki so v njej navedene, razen če je predložena ustrezna utemeljitev.
- (2) Za druge snovi lahko vsaka država članica zahteva, da se za zdravila, ki se proizvajajo na njenem ozemlju, upošteva njena nacionalna farmakopeja.
- (3) Opis analitskih metod se lahko nadomesti s podrobnim sklicem na zadevno farmakopejo.
- (4) Rutinski preskusi, ki se izvajajo za vsako serijo vhodnih snovi, so taki, kot so navedeni v vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom. Če se uporabljajo preskusi, ki v farmakopeji niso navedeni, se predložijo dokazi, da vhodne snovi izpolnjujejo zahteve glede kakovosti iz navedene farmakopeje.
- (5) Kadar specifikacija ali druge določbe iz monografije Evropske farmakopeje ali farmakopeje države članice morda ne zadostujejo za zagotovitev kakovosti snovi, lahko pristojni organi od predlagatelja za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom zahtevajo ustreznejše specifikacije. Domnevna nezadostnost se sporoči organom, pristojnim za zadevno farmakopejo.

**IIIb.2C2 Vhodne snovi, ki niso navedene v farmakopeji****IIIb.2C2.1 Vhodne snovi biološkega izvora**

- (1) Opišejo se v obliki monografije.
- (2) Proizvodnja cepiva temelji na sistemu semenskih partij in vzpostavljenih celičnih semenih, kadar je to mogoče. Pri proizvodnji imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini, sestavljenih iz seruma, se navedejo izvor ter splošno zdravstveno in imunološko stanje proizvodnih živali, uporabijo pa se opredeljeni zbirni izvornih snovi.
- (3) Opišeta in dokumentirata se izvor vhodnih snovi, vključno z geografsko regijo, in njihova zgodovina.
- (4) Pri gensko spremenjenih vhodnih snoveh te informacije vsebujejo podatke, kot so opis začetnih celic ali sevov, konstrukcija ekspresijskega vektorja (ime, izvor, funkcija replikona, ojačevalec promotorja ter drugi regulacijski elementi), kontrola zaporedja učinkovito vrinjene DNK ali RNK, oligonukleotidno zaporedje plazmidnega vektorja v celicah, uporabljeni plazmid za kotransfekcijo, dodani ali izbrisani geni, biološke lastnosti končnega konstrukta ter izraženi geni, število kopij in genska stabilnost.

**▼ M1**

- (5) Pri zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo gensko spremenjene organizme (GSO) ali so sestavljena iz njih, se delu vloge o kakovosti priložijo tudi dokumenti, zahtevani v skladu z Direktivo 2001/18/ES.
- (6) Preskusi se identiteta semenskih materialov, vključno s celičnimi semeni in surovim serumom za proizvodnjo antiseruma, poleg tega se dokaže odsotnost naključnih snovi v skladu z Evropsko farmakopejo.
- (7) Predložijo se informacije o vseh snoveh biološkega izvora, uporabljenih na kateri koli stopnji proizvodnega postopka. Te informacije vključujejo:
- (a) podatke o izvoru snovi,
  - (b) podatke o uporabljeni predelavi, čiščenju in inaktivaciji ter o potrditvi navedenih postopkov in kontrol med proizvodnjo,
  - (c) podatke o vseh preskusih kontaminacije, izvedenih za vsako serijo snovi.
- (8) Če obstaja sum o prisotnosti naključnih snovi ali se ta ugotovi, se zadevni material zavrže ali predela, da se zmanjša tveganje prisotnosti pri potrjenem zdravljenju. Če se prisotnost ugotovi ali sumi po zdravljenju, se zadevni material uporabi le, kadar nadaljnja predelava zdravlja zagotavlja, da se te snovi lahko odstranijo in/ali inaktivirajo; odstranitev in/ali inaktivacija takih naključnih snovi se dokažeta.
- (9) Pri uporabi celičnih semen se dokaže, da se lastnosti celic niso spremenile vse do najvišje ravni prenosa, uporabljene pri proizvodnji.
- (10) Pri atenuiranih živih cepivih se predloži potrditev stabilnosti značilnosti atenuacije materiala. To se običajno doseže z odsotnostjo reverzije virulence pri ciljni živalski vrsti, razen če je z atenuacijo povezana posebna značilnost (npr. genski označevalec, termična obstojnost).
- (11) Na zahtevo se zagotovijo vzorci biološke vhodne snovi ali reagentov, uporabljenih v postopkih preskušanja, da se pristojnemu organu omogoči izvajanje kontrolnih preskusov.

**IIIb.2C2.2 Vhodne snovi nebiološkega izvora**

Opis v obliki monografije vključuje:

- (a) ime vhodne snovi, ki izpolnjuje zahteve iz točke 3 dela IIIb.2A1, se dopolni z morebitno blagovno ali znanstveno sopomenko,
- (b) opis vhodne snovi v podobni obliki, kot se v Evropski farmakopeji uporablja za opis snovi,

▼ **M1**

- (c) funkcijo vhodne snovi,
- (d) metode identifikacije,
- (e) navedejo se vsi posebni previdnostni ukrepi, ki so morda potrebni med shranjevanjem vhodne snovi, in po potrebi rok trajanja.

**IIIb.2D Kontrolni preskusi med proizvodnim postopkom**

- (1) Dokumentacija vključuje podrobne podatke o kontrolnih preskusih, ki se izvedejo na vmesnih stopnjah proizvodnje za potrditev konsistentnosti proizvodnega postopka in končnega zdravila. Za vsak kontrolni preskus se določijo specifikacije in opišejo analitske metode. Predloži se potrditev kontrolnih preskusov za parametre, ki se štejejo za ključne za proizvodni postopek, razen če je utemeljeno drugače.
- (2) Pri inaktiviranih ali detoksiciranih cepivih se inaktivacija ali detoksikacija preskusi med vsakim proizvodnim nizom čim prej po postopku inaktivacije ali detoksikacije in po nevtralizaciji, če do nje pride, vendar pred naslednjim korakom proizvodnje.
- (3) V skladu z določbami Direktive 2010/63/EU in Evropske konvencije za zaščito vretenčarjev, ki se uporabljajo v poskusne in druge znanstvene namene, se preskusi izvajajo tako, da se uporabi najmanjše število živali in da se povzroči najmanj bolečine, trpljenja, stiske ali trajnih poškodb. Če je na voljo, se uporabi alternativni preskus *in vitro*, kadar se s tem nadomesti ali zmanjša uporaba živali ali zmanjša trpljenje.

**IIIb.2E Kontrolni preskusi končnega zdravila**

- (1) Za vse preskuse se za oceno kakovosti navede dovolj podroben opis tehnik, ki se uporabijo pri analizi končnega zdravila.
- (2) Kadar obstajajo ustrezne monografije ter če se uporabljajo postopki preskušanja in mejne vrednosti, ki niso navedeni v monografijah Evropske farmakopeje ali, v nasprotnem primeru, v farmakopeji države članice, se predloži dokaz, da bi končno zdravilo, če bi se preskus izvajal v skladu z navedenimi monografijami, izpolnjevalo zahteve glede kakovosti iz farmakopeje za zadevno farmacevtsko obliko. V vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom se navedejo preskusi, ki se izvajajo na reprezentativnih vzorcih vsake serije končnega zdravila. Navede se pogostost preskusov, ki se izvedejo za končno cepivo v rinfuznem stanju namesto za eno ali več serij, pripravljenih iz njega. Navedejo in utemeljijo se meje za sproščanje. Predloži se potrditev kontrolnih preskusov, ki se izvedejo za končno zdravilo.
- (3) Predložijo se informacije o določitvi in zamenjavi referenčne snovi. Če je bil uporabljen več kot en referenčni standard, se predloži zgodovina kvalifikacije z opisom, kako se je ohranjalo razmerje med različnimi standardi.
- (4) Kadar je na voljo, se uporablja kemijska in biološka referenčna snov iz Evropske farmakopeje. Kadar se uporabijo drugi referenčni pripravki in standardi, se opredelijo in podrobno opišejo.

▼ M1

- (5) V skladu z določbami Direktive 2010/63/EU in Evropske konvencije za zaščito vretenčarjev, ki se uporabljajo v poskusne in druge znanstvene namene, se preskusi izvajajo tako, da se uporabi najmanjše število živali in da se povzroči najmanj bolečine, trpljenja, stiske ali trajnih poškodb. Če je na voljo, se uporabi alternativni preskus *in vitro*, kadar se s tem nadomesti ali zmanjša uporaba živali ali zmanjša trpljenje.
- (6) Splošne značilnosti končnega zdravila
- Preskusi splošnih značilnosti se, kadar je to ustrezno, nanašajo na videz ter fizikalne ali kemijske preskuse, npr. prevodnosti, pH, viskoznosti itd. Predlagatelj za vsako navedeno značilnost navede specifikacije z ustreznimi mejami sprejemljivosti.
- (7) Identifikacija učinkovin
- Po potrebi se izvede poseben preskus za identifikacijo. Kadar je to ustrezno, se lahko preskus za identifikacijo kombinira s preskusom titra ali potence serije.
- (8) Titer ali potenca serije
- Količina učinkovine se določi za vsako serijo, da se dokaže, da je v vsaki seriji ustrezna potenca ali titer ter se tako zagotovita njena varnost in učinkovitost.
- (9) Identifikacija in določanje vsebnosti adjuvantov
- Potrdijo se količina in lastnosti adjuvantov ter njihovih komponent v končnem zdravilu, razen če je utemeljeno drugače.
- (10) Identifikacija in določanje vsebnosti komponent pomožnih snovi
- Kolikor je to potrebno, se za pomožne snovi opravijo vsaj identifikacijski preskusi.
- Pri konzervansih je obvezen preskus zgornje in spodnje mejne vrednosti. Preskus zgornje mejne vrednosti je obvezen za katere koli druge komponente pomožnih snovi, ki bi lahko povzročile neželene učinke.
- (11) Preskusi sterilnosti in čistosti
- Odsotnost naključnih snovi (bakterij, mikoplazme, gliv in bakterijskih endotoksinov, kadar je to ustrezno) se dokaže za zdravila, ki se dajejo parenteralno, v skladu z Evropsko farmakopejo. Pri zdravilih, ki niso v tekoči obliki in se ne dajejo parenteralno, je lahko namesto preskusa sterilnosti sprejemljiva skladnost z najvišjo mejo biološke obremenitve, kadar je to ustrezno utemeljeno.
- Izvedejo se ustrezni preskusi, da se dokaže odsotnost kontaminacije z naključnimi snovmi ali drugimi snovmi glede na naravo imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini, način in pogoje proizvodnje. Uporabi se pristop na podlagi tveganja, da se dokaže odsotnost naključnih snovi, kot je opisano v Evropski farmakopeji.

**▼ M1**

## (12) Rezidualna vlaga

Pri vsaki seriji lipofiliziranega zdravila se izvede preskus glede rezidualne vlage.

## (13) Količina polnjenja

Izvedejo se ustrezni preskusi, da se dokaže ustrezna količina polnjenja.

IIIb.2F **Konsistentnost med serijami**

Za zagotovitev, da je kakovost zdravila konsistentna med serijami, in dokaz skladnosti s specifikacijami se predloži celoten protokol o treh zaporednih serijah, ki so reprezentativne za rutinsko proizvodnjo, z rezultati vseh preskusov, izvedenih med proizvodnjo in za končno zdravilo. Podatki o konsistentnosti, pridobljeni v zvezi s kombiniranimi zdravili, se lahko uporabijo za izvedena zdravila, ki vsebujejo eno ali več enakih komponent.

IIIb.2G **Preskusi stabilnosti**

(1) Preskusi stabilnosti se nanašajo na stabilnost učinkovine in končnega zdravila, vključno s topili, če je to ustrezno.

(2) Opišejo se preskusi, na podlagi katerih so bili določeni rok uporabnosti, priporočeni pogoji shranjevanja in specifikacije ob izteku roka uporabnosti, ki so predlagani za učinkovino in končno zdravilo. Ti preskusi se vedno izvajajo v realnem času.

Če se vmesni proizvodi, pridobljeni na različnih stopnjah proizvodnega postopka, shranijo, se predvideni pogoji in trajanje shranjevanja ustrezno utemeljijo na podlagi razpoložljivih podatkov o stabilnosti.

(3) Preskusi stabilnosti končnega zdravila se izvedejo za vsaj tri reprezentativne serije, proizvedene v skladu z opisanim proizvodnim postopkom, in za zdravila, shranjena v končnih vsebnikih; vključujejo biološke in fizikalno-kemijske preskuse stabilnosti, izvedene v rednih intervalih, za končno zdravilo še tri mesece po navedenem koncu roka uporabnosti.

(4) Sklepne ugotovitve vsebujejo rezultate analiz, ki utemeljujejo predlagani rok uporabnosti v vseh predlaganih pogojih shranjevanja. Rezultati, dobljeni pri študiji o stabilnosti, se upoštevajo pri opredelitvi ustrezne formulacije in specifikacij sproščanja za zagotovitev skladnosti zdravila z navedenim rokom uporabnosti.

(5) Kadar se zdravila dajejo s krmo, se po potrebi predložijo tudi informacije o roku uporabnosti zdravila za različne stopnje mešanja, kadar se vmešava v skladu s priporočenimi navodili.

(6) Kadar je treba končno zdravilo pred dajanjem rekonstituirati ali se daje v pitni vodi, so zahtevani podatki o predlaganem roku uporabnosti za zdravilo, rekonstituirano v skladu s priporočili. Predložijo se podatki, ki podpirajo predlagani rok uporabnosti za rekonstituirano zdravilo.

**▼ M1**

- (7) Podatki o stabilnosti, pridobljeni v zvezi s kombiniranimi zdravili, se lahko uporabijo, kadar je to ustrezno utemeljeno, za izvedena zdravila, ki vsebujejo eno ali več enakih komponent.
- (8) Za vsebnike z več odmerki se po potrebi predložijo podatki o stabilnosti, ki utemeljujejo rok uporabnosti zdravila po tem, ko je zamašek prvič predrt ali odprt, določijo pa se tudi specifikacije roka uporabnosti po odprtju.
- (9) Dokaže se učinkovitost vsakega sistema konzerviranja.
- (10) Zadoščajo lahko informacije o učinkovitosti konzervansov v drugih podobnih imunoloških zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki jih proizvaja isti proizvajalec.
- (11) Če se učinkovine shranjujejo, se predvideni pogoji in trajanje shranjevanja opredelijo na podlagi podatkov o stabilnosti. Navedeni podatki se pridobijo s preskušanjem samih učinkovin ali ustreznim preskušanjem končnega zdravila.

**IIIb.2H Druge informacije**

V dokumentacijo se lahko vključijo informacije o kakovosti imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki niso zajete v tem oddelku.

**IIIb.3 Del 3: Dokumentacija o varnosti (preskusi varnosti in ostankov)****IIIb.3A Splošne zahteve**

- (1) Dokumentacija o varnosti je ustrezna za oceno:
- (a) varnosti imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini pri dajanju ciljnih vrst in vseh neželenih učinkov, ki se lahko pojavijo pri predlaganih pogojih uporabe; navedeni neželeni učinki se ocenijo glede na morebitne koristi zdravila;
- (b) morebitnih škodljivih učinkov za ljudi, ki jih imajo lahko ostanki zdravila za uporabo v veterinarski medicini ali snovi v živilih, pridobljenih iz zdravljenih živali;
- (c) morebitnih tveganj, ki so lahko posledica izpostavljenosti ljudi zdravilu za uporabo v veterinarski medicini, na primer med dajanjem zdravila živali;
- (d) morebitnih tveganj za okolje, ki so posledica uporabe zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

**▼ M2**

- (2) Predklinične študije o varnosti se izvedejo v skladu z zahtevami dobre laboratorijske prakse.

Študije, ki niso skladne z dobro laboratorijsko prakso, so lahko sprejemljive za študije za neciljne vrste in študije, s katerimi se ocenjujejo imunološke, biološke ali genske lastnosti cepivnih sevov v ustrezno kontroliranih pogojih. Druga odstopanja se utemeljijo.

**▼ M1**

- (3) Vsa preskušanja varnosti se izvedejo v skladu z dobro premišljenim podrobnim protokolom, ki se pripravi v pisni obliki pred začetkom preskušanja. Dobrobit poskusnih živali je pod veterinarskim nadzorom ter se v celoti upošteva pri pripravi katerega koli protokola preskušanja in pri celotnem izvajanju preskušanja.

▼ **M1**

- (4) Zahtevajo se predhodno določeni sistematični pisni postopki za organizacijo, izvajanje, zbiranje podatkov, dokumentacijo in preverjanje preskušanj varnosti.
- (5) Klinična preskušanja (terenska preskušanja) se izvajajo v skladu z uveljavljenimi načeli dobre laboratorijske prakse. Odstopanja se utemeljijo.
- (6) Študije o varnosti so v skladu z zadevnimi zahtevami iz Evropske farmakopeje. Odstopanja se utemeljijo.
- (7) Študije o varnosti se izvedejo za ciljno vrsto. Odmerek, ki se uporabi, je količina zdravila, ki se priporoča za uporabo, serija, ki se uporabi pri preskušanju varnosti, pa je ena od serij, proizvedenih v skladu s proizvodnim postopkom, opisanim v delu 2 vloge.
- (8) Pri laboratorijskih testih, opisanih v oddelkih B.1, B.2 in B.3, odmerek zdravila za uporabo v veterinarski medicini vsebuje največji titer, vsebnost antigena ali potenco. Koncentracija antigena se po potrebi prilagodi, da se doseže zahtevani odmerek.
- (9) Varnost imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini se dokaže za vsako kategorijo ciljne živalske vrste, za katero se priporoča njegova uporaba, in sicer za vsako priporočeno pot uporabe in način dajanja ter ob uporabi predlaganega časovnega razporeda dajanja zdravila. Najslabši scenarij za pot uporabe in način dajanja se lahko uporabi, če je znanstveno utemeljen.
- (10) Za imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki so sestavljena iz živih organizmov, so v oddelek B.6 vključene posebne zahteve.
- (11) Podrobni podatki in dokumenti, ki se priložijo vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, se predložijo v skladu z zahtevami za predklinične študije in klinična preskušanja, opisanimi v točki 4 dela IIIb.4B in točki 3 dela IIIb.4C..

**IIIb.3B Predklinične študije**

- (1) Varnost pri dajanju enega odmerka

Imunološko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini se daje v priporočenem odmerku ter po vsaki priporočeni poti in na priporočen način vsaki živalski vrsti in zadevni kategoriji (kot so minimalna starost, breje živali, kot je ustrezno), za katero je predvidena njegova uporaba.

Živali se dnevno opazujejo in pregledujejo glede znakov sistemskih in lokalnih reakcij, dokler reakcij ni več mogoče pričakovati, v vsakem primeru pa vsaj 14 dni po dajanju zdravila. Kadar je to ustrezno, navedene študije vključujejo podrobne makroskopske in mikroskopske preiskave *post mortem* na mestu vbrizgavanja. Evidentirajo se tudi druga objektivna merila, kot so rektalna temperatura in meritve proizvodnosti.

Ta študija je lahko del študije s ponovljenimi odmerki iz točke 3, lahko pa se tudi izpusti, če rezultati študije prevelikega odmerjanja iz točke 2 niso pokazali pomembnih znakov sistemskih ali lokalnih reakcij. Če se opusti, se sistemske ali lokalne reakcije iz študije prevelikega odmerjanja uporabijo kot podlaga za opis varnosti zdravila v povzetku glavnih značilnosti zdravila.



▼ **M1**

## (2) Varnost pri dajanju enega prevelikega odmerka

Preskušanje prevelikega odmerjanja je zahtevano le za živa imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

Prevelik odmerek imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki običajno vsebuje deset odmerkov, se da po vsaki priporočeni poti in na vsak priporočeni način živalim iz najboljčutljivejših kategorij ciljne vrste, razen če je utemeljen izbor najboljčutljivejše od več podobnih poti. Kadar se imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini vbrizgavajo, se pri izbiri odmerkov, poti uporabe in načinov dajanja upošteva največja količina, ki se lahko da na posameznem mestu vbrizgavanja.

Živali se najmanj 14 dni po dajanju zdravila dnevno opazujejo in pregledujejo glede znakov sistemskih ali lokalnih reakcij. Evidentirajo se tudi druga merila, kot so rektalna temperatura in meritve proizvodnosti.

Kadar je to ustrezno, navedene študije vključujejo podrobne makroskopske in mikroskopske preiskave *post mortem* na mestu vbrizgavanja, če to ni bilo opravljeno pri točki 1.

## (3) Varnost pri ponovljenem dajanju enega odmerka

Kadar se imunološko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini daje večkrat kot del osnovne sheme dajanja, se zahteva študija ponovljenega dajanja enega odmerka, da se ugotovijo morebitni škodljivi učinki, ki jih povzroči tako dajanje.

Preskus se izvede za najboljčutljivejše kategorije ciljne vrste (kot so nekatere pasme in starostne skupine), zdravilo pa se daje po vsaki priporočeni poti in na vsak priporočeni način dajanja.

Število dajanj ni manjše od največjega priporočenega števila; za cepiva se pri tem upošteva število dajanj pri primarnem cepljenju in prvem ponovnem cepljenju.

Interval med dajanji je lahko krajši od intervala, navedenega v povzetku glavnih značilnosti zdravila. Izbrani interval se utemelji glede na predlagane pogoje uporabe.

Živali se najmanj 14 dni po zadnjem dajanju dnevno opazujejo in pregledujejo glede znakov sistemskih in lokalnih reakcij. Evidentirajo se tudi druga objektivna merila, kot so rektalna temperatura in meritve proizvodnosti.

## (4) Pregled sposobnosti razmnoževanja

Pregled sposobnosti razmnoževanja se lahko izvede, kadar je imunološko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini namenjeno uporabi ali se lahko uporabi pri brijih živalih ali pticah nesnicah in kadar podatki nakazujejo, da je lahko vhodna snov, iz katere je zdravilo izvedeno, morebiten dejavnik tveganja.

Sposobnost razmnoževanja samcev ter brijih in nebrijih samic se preuči tako, da se uporabijo priporočeni odmerek ter najboljčutljivejša pot uporabe in način dajanja.

▼ **M1**

Pri imunoloških zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki so priporočena za uporabo pri bregjih živalih, se pregled sposobnosti razmnoževanja nanaša na varnost dajanja zdravila v celotnem obdobju gestacije ali posebnem obdobju gestacije, pri katerem se upošteva predvidena uporaba zdravila.

Obdobje opazovanja se podaljša na kotitev, da se preučijo mogoči škodljivi učinki na potomstvo, vključno s teratogenimi in abortivnimi učinki.

Navedene študije so lahko del študij o varnosti iz točk 1, 2 in 3 ali terenskih preskušanj iz oddelka IIIb.3C.

## (5) Pregled imunoloških funkcij

Kadar bi imunološko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini lahko imelo škodljiv učinek na imunski odziv cepljene živali ali njenega potomstva, se izvedejo ustrezni preskusi imunološke funkcije.

## (6) Posebne zahteve za živa cepiva

## (6)(1) Širjenje cepivnega seva

Preuči se širjenje cepivnega seva s cepljenih na necepljene ciljne živali, in sicer z uporabo priporočene poti uporabe, pri kateri bi najverjetneje prišlo do širjenja. Poleg tega je morda treba preučiti razširitev na neciljne živalske vrste, ki bi lahko bile zelo dovzetne za živi cepivni sev. Predloži se ocena števila prenosov z živali na žival, ki bi se lahko zgodili v normalnih pogojih uporabe, in mogočih posledic.

## (6)(2) Razširitev v cepljeni živali

Blato, urin, mleko, jajca, izločki iz nosu in ust ter drugi izločki se preskusijo na prisotnost organizmov, kot je ustrezno. Poleg tega se lahko zahtevajo študije razširitve cepivnega seva v telesu, pri čemer se posebna pozornost posveti predilekcijskim mestom za razmnoževanje organizma. Pri živih cepivih za zoonoze v smislu Direktive 2003/99/ES Evropskega parlamenta in Sveta, ki se uporabljajo pri živalih za proizvodnjo živil, se pri navedenih študijah upošteva zlasti obstojnost organizma na mestu vbrizgavanja.

## (6)(3) Povečanje virulence

Povečanje ali reverzija virulence se preuči z matično kulturo. Če matična kultura ni na voljo v zadostni količini, se pregleda material z najnižje ravni prenosa, ki se uporablja pri proizvodnji. Uporaba drugega prenosa se utemelji. Začetno cepljenje se izvede po poti uporabe in na način dajanja, pri katerih bi najverjetneje prišlo do povečanja virulence, ki kaže na reverzijo virulence. Pri petih skupinah ciljnih živalih se opravijo zaporedni prenosi, razen če je utemeljeno, da se opravi več prenosov, ali je organizem prej zapustil preskusne živali. Kadar se organizem ne razmnožuje ustrezno, se pri ciljni vrsti opravi najvišje možno število prenosov.

**▼ M1**

- (6)(4) Biološke lastnosti cepivnega seva  
Lahko so potrebni še drugi preskusi za čim natančnejše določanje intrinzičnih bioloških lastnosti cepivnega seva (kot je nevrootropizem).

Pri cepivih, ki vsebujejo žive gensko spremenjene organizme in pri katerih je produkt tujega gena vključen v sev kot strukturna beljakovina, se obravnava tveganje spremembe tropizma ali virulence seva, po potrebi pa se izvedejo posebni preskusi.

- (6)(5) Rekombinacija ali genomska preureditev sevov  
Oceni se verjetnost rekombinacije ali genomske preureditve s terenskimi ali drugimi sevi in pripravi razprava o posledicah takih dogodkov.

- (7) Varnost za uporabnike

Ta oddelek vključuje razpravo o učinkih, ugotovljenih v delih IIIb.3A do IIIb.3B, in navedene učinke povezuje z vrsto in obsegom izpostavljenosti ljudi zdravilu, da se lahko oblikujejo ustrezna opozorila za uporabnike in določijo drugi ukrepi za obvladovanje tveganja.

Varnost za uporabnike se obravnava v skladu z ustreznimi smernicami, ki jih objavi Agencija.

- (8) Medsebojni vplivi

Če je v povzetku glavnih značilnosti zdravila izjava o združljivosti z drugimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini, se preuči varnost združevanja. Opišejo se vsi drugi znani medsebojni vplivi z drugimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini.

**IIIb.3C Klinična preskušanja**

Rezultati predkliničnih študij se dopolnijo s podatki kliničnih preskušanj z uporabo serij, reprezentativnih za proizvodni postopek, opisan v vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, razen če je utemeljeno drugače. Varnost in učinkovitost se lahko preučujeta z istimi kliničnimi preskušnji.

**IIIb.3D Ocena tveganja za okolje**

- (1) Ocena tveganja za okolje se izvede, da se ocenijo morebitni škodljivi učinki, ki jih ima lahko uporaba zdravila za uporabo v veterinarski medicini na okolje, in določi tveganje teh učinkov. V oceni se navedejo tudi vsi previdnostni ukrepi, ki so morda potrebni za zmanjšanje takega tveganja.

- (2) Ocena zajema dve stopnji. Prva stopnja ocene je vedno obvezna. Podrobnosti ocene se predložijo v skladu s smernicami, ki jih objavi Agencija. Vključujejo morebitno izpostavljenost okolja zdravilu in stopnjo tveganja zaradi tovrstne izpostavljenosti ob upoštevanju zlasti naslednjih vidikov:

(a) ciljne živalske vrste in predlaganega vzorca uporabe,

(b) poti uporabe in načina dajanja zdravila, zlasti verjetnega obsega neposrednega prehajanja zdravila v okoljski sistem,

▼ **M1**

- (c) mogočega izločanja zdravila in njegovih učinkovin iz zdravljenih živalih v okolje ter obstojnosti v teh izločkih,
- (d) odlaganja neuporabljenih ali odpadnih proizvodov.
- (3) Pri živih cepivnih sevih, ki so morda zoonotski, se oceni tveganje za ljudi.
- (4) Kadar sklepne ugotovitve iz prve stopnje nakazujejo, da zdravilo pomeni pomembno morebitno tveganje za okolje, predlagatelj izvede še drugo stopnjo in oceni morebitna tveganja, ki jih zdravilo za uporabo v veterinarski medicini pomeni za okolje. Po potrebi se izvedejo nadaljnje raziskave o vplivih zdravila (na tla, vodo, zrak, vodne sisteme in neciljne organizme).
- (5) Pri cepivih DNK sta posebno varnostno vprašanje morebitno tveganje migracije DNK v gonadna tkiva in morebiten prenos DNK v celice zarodne linije cepljenih samcev in samic ter s tem morebiten prenos na potomstvo. Predlagatelj oceni in predstavi morebitna tveganja, ki bi ji tako imunološko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini lahko pomenilo za zdravje ljudi in okolje (vključno z rastlinami in živalmi). Če se ugotovijo morebitna tveganja, se izvedejo raziskave o vplivu cepiva glede na njegovo uporabo pri hišnih živalih ali živalih za proizvodnjo živil, da se zagotovijo informacije o tem.
- IIIb.3E Ocena, ki se zahteva za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo gensko spremenjene organizme ali so sestavljena iz njih**
- (1) Vlogi za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebuje gensko spremenjene organizme (GSO) ali je sestavljeno iz njih, se priložijo tudi dokumenti, zahtevani v skladu s členom 2 in delom C Direktive 2001/18/ES ter posebnimi smernicami v zvezi z GSO.
- (2) Morebitni škodljivi učinki na zdravje ljudi in okolje, ki se lahko pojavijo ob prenosu genov z GSO na druge organizme ali nastanejo zaradi genskih sprememb, se natančno ocenijo za vsak primer posebej. Namen take ocene tveganja za okolje je ugotoviti in oceniti morebitne neposredne in posredne, takojšnje ali zapoznele škodljive učinke GSO na zdravje ljudi in okolje (vključno z rastlinami in živalmi), izvede pa se v skladu z načeli iz Priloge II k Direktivi 2001/18/ES.
- IIIb.3F Preskusi ostankov, ki se vključijo v predklinične študije**
- (1) Pri imunoloških zdravilih za uporabo v veterinarski medicini študija o ostankih običajno ni potrebna.
- (2) Kadar se pri proizvodnji imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini, namenjenih živalim za proizvodnjo živil, uporabijo antibiotiki, adjuvanti, konzervansi ali druge pomožne snovi in/ali so ti vključeni v končno formulacijo, se obravnava možnost izpostavljenosti potrošnika ostankom v živilih, pridobljenih iz zdravljenih živali, in skladnost z zakonodajo o MRL. Obravnavajo se posledice za varnost potrošnikov, ki izhajajo iz njihove morebitne prisotnosti v končnem zdravilu.

▼ **M1**

- (3) Pri živih cepivih za dobro raziskane zoonotske bolezni je lahko poleg študij o razširitvi potrebna določitev ostanka organizmov iz cepiva na mestu vbrizgavanja. Po potrebi se preučijo učinki takih ostankov.
- (4) Pripravi se predlog karence za zdravilo, njegova ustreznost pa se obrazloži v povezavi z opravljenimi študijami o ostankih.

IIIb.4 ***Del 4: Dokumentacija o učinkovitosti (predklinične študije in klinična preskušanja)***

IIIb.4A **Splošne zahteve**

- (1) Izpolnijo se naslednje splošne zahteve:
  - (a) študije o učinkovitosti so v skladu s splošnimi zahtevami iz Evropske farmakopeje. Odstopanja se utemeljijo;
  - (b) raziskovalec mora primarni parameter, na katerem temelji določitev učinkovitosti, opredeliti ob načrtovanju študije, pri čemer se ta parameter po dokončanju študije ne spremeni;
  - (c) načrtovana statistična analiza se podrobno opiše v protokolih študije;
  - (d) izbor antigenov ali cepivnih sevov se utemelji na podlagi epizootoloških podatkov;
  - (e) preskušanja učinkovitosti, izvedena v laboratoriju, so kontrolirana preskušanja, ki vključujejo nezdravljene kontrolne živali, razen če to ni utemeljeno zaradi dobrobiti živali in se lahko učinkovitost dokaže drugače.
- (2) Na splošno se predklinične študije podprejo s preskušnji, izvedenimi v terenskih pogojih.

Če predklinične študije v celoti podpirajo trditve iz povzetka glavnih značilnosti zdravila, preskušanja, izvedena v terenskih pogojih, niso potrebna.

Rezultati predkliničnih študij se dopolnijo s podatki kliničnih preskušanj z uporabo serij, reprezentativnih za proizvodni postopek, opisan v vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, razen če je utemeljeno drugače. Varnost in učinkovitost se lahko preučujeta z istimi kliničnimi preskušnji.

- (3) Vsa preskušanja se opišejo dovolj podrobno, da jih lahko pristojni organi ustrezno ocenijo. Dokaže se veljavnost vseh tehnik, uporabljenih pri preskušanju.
- (4) Poroča se o vseh ugodnih ali neugodnih rezultatih:
  - (a) učinkovitost imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini se dokaže za vsako kategorijo ciljne živalske vrste, za katero se priporoča njegova uporaba, in sicer za vsako priporočeno pot uporabe in način dajanja ter ob uporabi predlaganega časovnega zaporedja dajanja zdravila. Začetek in trajanje imunosti se določita in podpreta s podatki iz preskušanj, razen če je utemeljeno drugače;

▼ **M1**

- (b) vpliv pasivno pridobljenih maternalnih protiteles na učinkovitost cepiv, danih živalim pri starosti, pri kateri maternalna imunost še traja, se po potrebi ustrezno oceni;
- (c) dokaže se učinkovitost vsake komponente večvalentega in kombiniranega imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini. Če je zdravilo priporočeno za dajanje v kombinaciji z drugim zdravilom za uporabo v veterinarski medicini ali istočasno z njim, se učinkovitost združevanja dokaže z ustreznimi študijami. Opišejo se vsi znani medsebojni vplivi z drugimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini;
- (d) kadar koli je zdravilo del sheme cepljenja, ki jo priporoča predlagatelj, se dokaže sprožilni ali poživilni učinek ali kako imunološko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini prispeva k učinkovitosti sheme kot celote;
- (e) odmerek, ki se uporabi, je količina zdravila, ki se priporoča za uporabo, serija, ki se uporabi pri preskušanju učinkovitosti, pa je ena od serij, proizvedenih v skladu s proizvodnim postopkom, opisanim v delu 2 vloge;
- (f) pri diagnostičnih imunoloških zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki se dajejo živalim, predlagatelj navede, kako je treba razlagati reakcije na zdravilo;
- (g) za cepiva, ki so namenjena razlikovanju med cepljenimi in okuženimi živalmi (markirna cepiva), se predložijo zadostni podatki o diagnostičnih preskusih, kadar je trditve o učinkovitosti podprta z *in vitro* diagnostičnimi preskusi, da se lahko ustrezno ocenijo trditve o markirnih lastnostih.

IIIb.4B **Predklinične študije**

- (1) Učinkovitost se načeloma dokaže v dobro kontroliranih laboratorijskih pogojih s stimulacijo po dajanju imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini ciljnim živalim v priporočenih pogojih uporabe. Kolikor je mogoče, so pogoji stimulacije podobni naravnim pogojem za okužbo. Predložijo se podatki o stimulacijskem sevu in njegovi pomembnosti.
- (2) Pri živih cepivih se zdravilo, uporabljeno za preskus učinkovitosti, vzame iz serije ali serij z najmanjšim titrom ali potenco. Pri drugih zdravilih se uporabi zdravilo iz serij z najnižjo aktivno vsebnostjo ali potenco, ki se pričakuje ob izteku obdobja veljavnosti, razen če je utemeljeno drugače.
- (3) Po možnosti se opredeli in dokumentira imunski mehanizem (celično/humoralni, lokalno/sistemske imunoglobulinski razredi), ki se sproži po dajanju imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini ciljnim živalim po priporočeni poti uporabe.
- (4) Za vse predklinične študije se predložijo:
  - (a) povzetek;

▼ **M2**

\_\_\_\_\_

▼ **M1**

- (c) ime organa, ki je študije izvajal;
- (d) podroben protokol poskusa z opisom uporabljenih metod, naprav in materialov, podatki, kot so živalska vrsta ali pasma, kategorije živali, njihov izvor, identifikacija in številka, razmere, v katerih so bile nastanjene in krmljene (med drugim se navedejo podatki o tem, ali so bile proste določenih patogenih organizmov in/ali brez določenih protiteles, vrsta in količina dodatkov, ki jih je vsebovala krma), odmerek, pot uporabe, časovni raspored dajanja in datumi dajanja zdravila ter opis in utemeljitev uporabljenih statističnih metod;
- (e) za kontrolne živali podatek, ali so prejele placebo ali niso bile zdravljene;
- (f) za zdravljene živali, kadar je to ustrezno, podatek, ali so prejele preskušano zdravilo ali drugo zdravilo, dovoljeno v Uniji;
- (g) vse splošne in posamezne ugotovitve ter ugodni ali neugodni rezultati (s povprečji in standardnimi odstopanji). Podatki se opišejo dovolj podrobno, da se lahko rezultati kritično ocenijo neodvisno od razlage avtorja. Posamezni podatki se predložijo v obliki tabele. Rezultate lahko spremljajo razlage in ilustracije v obliki kopij zapisov, fotomikrografov itd.;
- (h) vrsta, pogostost in trajanje ugotovljenih neželenih učinkov;
- (i) število živali, predčasno izločenih iz študij, ter razlogi za tako izločitve;
- (j) statistična analiza rezultatov, kadar to zahteva program preskušanja, in razlike v podatkih;
- (k) pojav in potek morebitne interkurentne bolezni;
- (l) vsi podatki o zdravilih za uporabo v veterinarski medicini (razen tistih, ki se preskušajo), ki jih je bilo treba dajati med potekom študije;
- (m) vse druge ugotovitve in odstopanja od protokola ter morebiten vpliv na rezultate;
- (n) objektivna razprava o rezultatih, na podlagi katere je mogoče sprejeti sklepe o varnosti in učinkovitosti zdravila.

**IIIb.4C Klinična preskušanja**

- (1) Rezultati predkliničnih študij se dopolnijo s podatki terenskih preskušanj z uporabo serij, reprezentativnih za proizvodni postopek, opisan v vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, razen če je utemeljeno drugače. Varnost in učinkovitost se lahko preučujeta z istim terenskim preskušanjem.
- (2) Kadar se učinkovitost s predkliničnimi študijami ne more dokazati, je lahko sprejemljiva tudi samo izvedba terenskih preskušanj.

**▼ M1**

- (3) Podatki o terenskih preskušanjih so dovolj podrobni, da je mogoča objektivna ocena. Podatki vključujejo:
- (a) povzetek;
  - (b) izjavo o upoštevanju dobre klinične prakse;
  - (c) ime, naslov, funkcijo in kvalifikacije glavnega raziskovalca;
  - (d) kraj in datum dajanja zdravila, identifikacijsko oznako, s katero se lahko ugotovita ime in naslov lastnika živali;
  - (e) podatke o protokolu preskušanja z opisom uporabljenih metod, naprav in materialov, podatke o poti uporabe in načinu dajanja, časovnem razporedu dajanja zdravila, odmerku, kategorijah živali, trajanju opazovanja, serološkem odzivu ter drugih raziskavah, izvedenih pri živalih po dajanju zdravila;
  - (f) za kontrolne živali podatek, ali so prejele placebo, konkurenčno zdravilo ali niso bile zdravljene;
  - (g) identifikacijo zdravljenih in kontrolnih živali (skupinsko ali individualno, kot je ustrezno), ki zajema podatke, kot so vrsta, pasma ali sev, starost, teža, spol, fiziološko stanje;
  - (h) kratek opis metode reje in krmljenja z navedbo vrste in količin dodatkov, ki jih je vsebovala krma;
  - (i) vse podrobne podatke o ugotovitvah, delovanju in rezultatih (z navedbo povprečij in standardnih odstopanj); kadar so bili preskusi in meritve opravljeni na individualnih živalih, se navedejo individualni podatki;
  - (j) statistično analizo rezultatov, kadar to zahteva program preskušanja, in razlike v podatkih;
  - (k) vse ugotovitve in ugodne ali neugodne rezultate preskušanj z izčrpnim poročilom o ugotovitvah in rezultatih objektivnih preskusov aktivnosti, ki so potrebni za oceno zdravila; navedejo se uporabljene tehnike in pojasni pomen morebitnih razlik pri rezultatih;
  - (l) učinke na proizvodnost živali;
  - (m) število živali, predčasno izločenih iz preskušanj, in razloge za tako izločitve;
  - (n) vrsto, pogostost in trajanje ugotovljenih neželenih učinkov;
  - (o) pojav in potek morebitne interkurentne bolezni;



▼ **M1**

- (p) vse podatke o zdravilih za uporabo v veterinarski medicini (razen tistih, ki se preskušajo), ki so bila dana živalim pred preskušanim zdravilom ali hkrati z njim ali v obdobju opazovanja; podatke o vseh ugotovljenih medsebojnih vplivih;
- (q) vse druge ugotovitve in odstopanja od protokola ter morebiten vpliv na rezultate;
- (r) objektivno razpravo o rezultatih, na podlagi katere je mogoče sprejeti sklepe o varnosti in učinkovitosti zdravila.

## ODDELEK IV

**ZAHTEVE ZA POSEBNE VLOGE ZA PRIDOBITEV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM****IV.1 Vloge za generična zdravila za uporabo v veterinarski medicini**

IV.1.1 Vloge na podlagi člena 18 (generična zdravila za uporabo v veterinarski medicini) vsebujejo podatke iz delov 1 in 2 oddelka II te priloge. Po potrebi se v skladu s členom 18(7) vključi ocena tveganja za okolje. Poleg tega dokumentacija vsebuje podatke, ki dokazujejo, da ima zdravilo enako kvalitativno in kvantitativno sestavo učinkovin ter enako farmacevtsko obliko kot referenčno zdravilo, ter podatke, ki dokazujejo bioekvivalenco z referenčnim zdravilom, ali utemeljitev, zakaj take študije niso bile izvedene, ter sklic na uveljavljene smernice. Vse peroralne farmacevtske oblike s takojšnjim sproščanjem se štejejo za enake farmacevtske oblike.

Pri bioloških (vključno z imunološkimi) zdravilih za uporabo v veterinarski medicini se standardni generični pristop načeloma ne obravnava kot ustrezen, temveč se uporablja hibridni pristop (glej del IV.2).

IV.1.2 Za generična zdravila za uporabo v veterinarski medicini se v kritičnih izvedenskih poročilih o varnosti in učinkovitosti opišejo zlasti naslednji elementi:

- (a) razlogi za trditev o bioekvivalenci;
- (b) povzetek nečistoč, prisotnih v serijah učinkovin, in nečistoč v končnem zdravilu (ter kadar je to ustrezno, razgradnih produktov, ki nastanejo med shranjevanjem) ter ocena navedenih nečistoč;
- (c) ocena študij o bioekvivalenci ali druge informacije, ki lahko podprejo trditev o bioekvivalenci, v skladu z ustreznimi smernicami, ki jih objavi Agencija;
- (d) dodatni podatki za dokaz enakovrednosti glede varnosti in učinkovitosti različnih soli, estrov ali derivatov dovoljene učinkovine;
- (e) pregled ocene varnostnega tveganja za uporabnike z osredotočenostjo na razlike med generičnimi in referenčnimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini (npr. sestava pomožnih snovi);
- (f) pregled ocene tveganja za okolje, kadar je to ustrezno.

▼ **M1**

- IV.1.3 Za generično zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebuje protimikrobno snov, se predložijo informacije o stopnji odpornosti, kot je znana iz bibliografskih podatkov.
- IV.1.4 Za generično zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebuje antiparazitsko snov, se predložijo informacije o stopnji odpornosti, kot je znana iz bibliografskih podatkov.
- IV.1.5 Za generična zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki se dajejo intramuskularno, subkutano ali transdermalno, se predložijo naslednji dodatni podatki:
- (a) dokaz enake ali različne deplecije ostankov z mesta aplikacije, ki je lahko utemeljen z ustreznimi študijami o depleciji ostankov;
- (b) dokaz o toleranci pri ciljnih živali na mestu aplikacije, ki je lahko utemeljen z ustreznimi študijami o toleranci pri ciljnih živalih.
- IV.2 **Vloge za hibridna zdravila za uporabo v veterinarski medicini**
- IV.2.1 Vloge na podlagi člena 19 (hibridna zdravila za uporabo v veterinarski medicini) se nanašajo na zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki so podobna referenčnemu zdravilu za uporabo v veterinarski medicini, vendar ne izpolnjujejo pogojev iz opredelitve za generično zdravilo za uporabo v veterinarski medicini.
- IV.2.2 Pri takih vlogah se predložijo naslednje informacije:
- (a) vsi podatki iz delov 1 in 2 oddelka II ali III te priloge, kot je ustrezno;
- (b) pri delih 3 in 4 dokumentacije se lahko vloge za hibridna zdravila delno opirajo na rezultate ustreznih študij o varnosti in ostankih, predkliničnih študij in kliničnih preskušanj za že dovoljeno referenčno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, delno pa na nove podatke. Novi podatki vključujejo oceno varnostnega tveganja za uporabnike in oceno tveganja za okolje v skladu s členom 18(7), če je to ustrezno. Poleg tega se pri ustreznih zdravilih (na primer protimikrobnih zdravilih, antiparazitikih) obravnava tveganje razvoja odpornosti, če je to ustrezno.
- IV.2.3 Pri bioloških (vključno z imunološkimi) zdravilih za uporabo v veterinarski medicini se predloži celovit pregled primerljivosti, pri katerem se obravnava kakovost, varnost in učinkovitost.
- IV.2.4 Ob sklicevanju na podatke, ki izhajajo iz drugega dovoljenega zdravila za uporabo v veterinarski medicini, se utemeljita uporaba in relevantnost navedenih podatkov za novo zdravilo.
- IV.2.5 Obseg novih podatkov, potrebnih za dokaz varnosti in učinkovitosti, je odvisen od posebnih značilnosti posameznega novega zdravila in tega, kako se razlikuje od referenčnega zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ter se določi za vsak primer posebej. Novi predklinični in klinični podatki za novo zdravilo se predložijo za vse vidike, v zvezi s katerimi referenčno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ne zagotavlja ustreznega dokaza.
- IV.2.6 Če se izvedejo nove študije za serije referenčnega zdravila za uporabo v veterinarski medicini, dovoljenega v tretji državi, predlagatelj dokaže, da je bilo referenčno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini dovoljeno v skladu z zahtevami, ki so enakovredne zahtevam v Uniji, in da sta si zdravila tako zelo podobni, da bi se lahko zamenjali v predkliničnih študijah ali kliničnih preskušanjih.

**▼ M1****IV.3 Vloge za kombinirana zdravila za uporabo v veterinarski medicini**

IV.3.1 Vloga za zdravilo s fiksno kombinacijo s posameznimi učinkovinami, ki so že bile predmet dovoljenja za promet z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini v EGP, se predloži v skladu s členom 20.

Vloga za zdravilo s fiksno kombinacijo, ki vsebuje vsaj eno novo učinkovino, ki še ni bila dovoljena za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini v EGP, se predloži v skladu s členom 8.

IV.3.2 Pri vlogah, predloženih v skladu s členom 20, se predloži celotna dokumentacija, ki vključuje dele 1, 2, 3 in 4.

IV.3.3 Za kombinacijo učinkovin se predloži trdna znanstvena utemeljitev na podlagi veljavnih terapevtskih načel, vključno s kliničnimi podatki, ki dokazuje potrebo po vseh učinkovinah in njihov prispevek v času zdravljenja.

IV.3.4 Na splošno se predložijo vsi podatki o varnosti in učinkovitosti zdravila s fiksno kombinacijo, podatki o varnosti in učinkovitosti posamezne učinkovine same pa niso potrebni, razen za pojasnitev njihovih individualnih farmakoloških lastnosti.

IV.3.5 Če so predlagatelju na voljo dovolj podrobni podatki o varnosti in učinkovitosti posamezne znane učinkovine, se lahko predložijo navedeni podatki, da se tako zaobide potreba po nekaterih študijah, ki se nanašajo na fiksno kombinacijo, ali prispevajo ustrezne informacije. V tem primeru se preučijo tudi mogoči medsebojni vplivi med učinkovinami.

IV.3.6 Za zdravilo s fiksno kombinacijo se izvedejo ocena varnosti za uporabnike, ocena tveganja za okolje, študije o depleciji ostankov in klinične študije.

IV.3.7 Razen če je izpustitev utemeljena, se predloži študija o varnosti za ciljne živali s končno formulacijo.

**IV.4 Vloge na podlagi informirane privolitve**

IV.4.1 Vloge na podlagi člena 21 se nanašajo na zdravila z enako sestavo, farmacevtsko obliko in proizvodnim postopkom (vključno s surovimi in vhodnimi snovmi, parametri postopka in mesti proizvodnje) kot pri že dovoljenih zdravilih za uporabo v veterinarski medicini.

IV.4.2 Dokumentacija za take vloge vključuje le podatke za dela 1A in 1B, kot je opisano v Prilogi I (točke 1 do 6.4), če je imetnik dovoljenja za promet z že dovoljenim zdravilom za uporabo v veterinarski medicini dal predlagatelju pisno privolitev, da se lahko sklicuje na vsebino delov 1C, 2, 3 in 4 dokumentacije navedenega zdravila. V takem primeru ni treba predložiti kritičnih izvedenskih poročil o kakovosti, varnosti in učinkovitosti. Predlagatelj vlogi priloži dokaz o pisni privolitvi.

**IV.5 Vloge na podlagi bibliografskih podatkov**

IV.5.1 Za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, pri katerih je uporaba učinkovin dobro uveljavljena v veterinarski medicini v skladu s členom 22, in sicer ob priznani učinkovitosti in sprejemljivi ravni varnosti, se uporabljajo naslednja posebna pravila.

**▼ M1**

- IV.5.2 Predloži se celotna dokumentacija (ki vključuje dele 1, 2, 3 in 4). Predlagatelj predloži dela 1 in 2, kot je opisano v tej prilogi. Za obravnavo varnosti in učinkovitosti se pri delih 3 in 4 predložijo podrobna znanstvena bibliografija in informacije, ki dokazujejo ustrezne povezave med bibliografskimi sklici in zdravilom za uporabo v veterinarski medicini. Bibliografske podatke je morda treba dopolniti s posebno dokumentacijo za zdravilo, na primer z ocenami varnostnega tveganja za uporabnike in okolje ali podatki iz študije o ostankih, da se utemelji morebitna predlagana karenc.
- IV.5.3 Da se dokaže dobro uveljavljena uporaba v veterinarski medicini, se uporabljajo se posebna pravila iz dela IV.5.3.1 do IV.5.3.12.
- IV.5.3.1 Za dokaz, da je uporaba sestavin zdravil za uporabo v veterinarski medicini dobro uveljavljena v veterinarski medicini, se upoštevajo naslednji dejavniki:
- (a) obdobje, v katerem se je učinkovina redno uporabljala pri ciljni vrsti po predlagani poti uporabe in režimu odmerjanja;
  - (b) kvantitativni vidiki uporabe učinkovin ob upoštevanju obsega, v katerem se snovi uporabljajo ali so se uporabljale v praksi, in obseg uporabe z geografskega vidika;
  - (c) stopnja znanstvenega zanimanja za uporabo učinkovin (ki se odraža v objavljeni znanstveni literaturi);
  - (d) skladnost znanstvenih ocen.
- IV.5.3.2 Za ugotavljanje dobro uveljavljene uporabe različnih učinkovin so morda potrebna različna obdobja. Obdobje, potrebno za ugotavljanje, ali je uporaba sestavine zdravila v veterinarski medicini dobro uveljavljena v veterinarski medicini, ni krajše od 10 let od prve sistematične in dokumentirane uporabe navedene učinkovine kot zdravila za uporabo v veterinarski medicini v Uniji.
- IV.5.3.3 Uporaba v veterinarski medicini ne pomeni izključno uporabe kot dovoljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini. Dobro uveljavljena uporaba v veterinarski medicini se nanaša na uporabo za poseben terapevtski namen pri ciljni vrsti.
- IV.5.3.4 Če je snov, katere uporaba je dobro uveljavljena v veterinarski medicini, predlagana za popolnoma nove terapevtske indikacije, se ni mogoče zgolj sklicevati na dobro uveljavljeno uporabo v veterinarski medicini. Predložijo se dodatni podatki o novi terapevtski indikaciji ter ustrezni preskusi varnosti in ostankov ter predklinični in klinični podatki, pri čemer v takem primeru vloge na podlagi člena 21 niso mogoče.
- IV.5.3.5 Objavljena dokumentacija, ki jo predloži predlagatelj, je prosto dostopna javnosti in jo objavi ugleden vir ter je po možnosti strokovno pregledana.
- IV.5.3.6 Dokumentacija vsebuje dovolj podrobne podatke, da omogoča neodvisno oceno.

▼ **M1**

- IV.5.3.7 Dokumentacija vključuje vse vidike ocene varnosti in/ali učinkovitosti zdravila za predlagano indikacijo pri ciljni vrsti pri predlagani poti uporabe in režimu odmerjanja. Vključuje pregled ustrezne literature ali se nanaša nanj, pri čemer se upoštevajo študije pred in po dajanju v promet ter objavljena znanstvena literatura o izkušnjah v obliki epidemioloških študij in zlasti primerjalnih epidemioloških študij.
- IV.5.3.8 Sporoči se vsa dokumentacija, tako ugodna kot neugodna. Glede določb o dobro uveljavljeni uporabi v veterinarski medicini je treba pojasniti zlasti, da se lahko poleg podatkov o preskusih in preskušanjih kot veljaven dokaz o varnosti in učinkovitosti zdravila uporabi bibliografski sklic na druge vire dokazov (študije po dajanju v promet, epidemiološke študije itd.), če predlagatelj uporabo navedenih virov dokazov zadovoljivo pojasni in utemelji.
- IV.5.3.9 Ni mogoče šteti, da javna poročila o ocenah ali povzetki informacij javnega značaja zagotavljajo zadostne informacije, z izjemo poročila o oceni, ki ga objavi Agencija po oceni vloge za določitev mejnih vrednosti ostankov in ki se lahko uporabi na ustrezen način kot literatura, zlasti za preskuse varnosti.
- IV.5.3.10 Posebna pozornost se nameni morebitnim manjkajočim informacijam, pri čemer se predloži utemeljitev, zakaj je prikaz sprejemljive stopnje varnosti in/ali učinkovitosti mogoče podpreti, čeprav nekatere informacije manjkajo.
- IV.5.3.11 V kritičnih izvedenskih poročilih o varnosti in učinkovitosti se obrazloži pomembnost vseh predloženih podatkov o zdravilu, ki se nanašajo na drugo zdravilo in ne na zdravilo, namenjeno za dajanje v promet. Presodi se, ali se lahko zdravilo, preučeno v bibliografiji, kljub razlikam zadovoljivo ali znanstveno poveže z zdravilom, za katero je že bila predložena vloga za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom.
- IV.5.3.12 Zlasti so pomembne izkušnje po dajanju v promet v zvezi z drugimi zdravili, ki vsebujejo enake sestavine, zato vlagatelji to še posebej poudarijo.
- IV.6 **Vloge za omejene trge**
- IV.6.1 Dovoljenje za promet z zdravilom se lahko za omejen trg ob odsotnosti celovitih podatkov o varnosti in/ali učinkovitosti odobri, kadar v skladu s členom 23 predlagatelj dokaže, da je zdravilo namenjeno uporabi na omejenem trgu in da je korist zaradi razpoložljivosti novega zdravila večja od tveganja, povezanega z izpustitvijo nekaterih podatkov o varnosti in učinkovitosti, ki so zahtevani v tej prilogi.
- IV.6.2 Predlagatelj pri takih vlogah predloži dela 1 in 2, kot je opisano v tej prilogi.
- IV.6.3 Pri delih 3 in 4 se lahko nekateri podatki o varnosti ali učinkovitosti, zahtevani v tej prilogi, izpustijo. Kar zadeva obseg podatkov o varnosti in učinkovitosti, ki se lahko izpustijo, se upoštevajo ustrezne smernice, ki jih objavi Agencija.

**▼ M1**

- IV.7 Vloge v izjemnih okoliščinah**
- IV.7.1 V izjemnih okoliščinah v zvezi z zdravjem živali ali javnim zdravjem se lahko za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini odobri dovoljenje za promet z zdravilom v skladu s členom 25, pri čemer veljajo nekatere posebne obveznosti, pogoji in/ali omejitve.
- IV.7.2 Predlagatelj pri takih vlogah predloži del 1, kot je opisano v tej prilogi, in utemeljitev, zakaj je korist zaradi takojšnje razpoložljivosti zadevnega zdravila za uporabo v veterinarski medicini na trgu večja od tveganja, povezanega z dejstvom, da ni bila zagotovljena nekatera dokumentacija o kakovosti, varnosti ali učinkovitosti.
- IV.7.3 Pri delih 2, 3 in 4 se lahko izpustijo nekateri podatki o kakovosti, varnosti ali učinkovitosti, zahtevani v tej prilogi, če predlagatelj utemelji, da navedenih podatkov ob predložitvi ni mogoče zagotoviti. Za opredelitev bistvenih zahtev za vse take vloge se upoštevajo ustrezne smernice, ki jih objavi Agencija.
- IV.7.4 Kot del pogojev za izdajo dovoljenja za promet z zdravilom se lahko zahtevajo študije po izdaji dovoljenja, ki se načrtujejo, izvedejo, analizirajo in predstavijo v skladu s splošnimi načeli za preskuse kakovosti, varnosti in učinkovitosti iz te priloge ter ustreznimi smernicami, kot je ustrezno glede na vprašanje, ki se obravnava v študiji.

## ODDELEK V

**ZAHTEVE ZA VLOGE ZA PRIDOBITEV DOVOLJENJA ZA PROMET ZA DOLOČENA ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI**

V tem oddelku so določene posebne zahteve za zdravila za uporabo v veterinarski medicini glede na naravo učinkovin, ki jih vsebujejo.

- V.1 Zdravila za uporabo v veterinarski medicini za nove terapije**
- V.1.1 Splošne zahteve**
- V.1.1.1 Odvisno od učinkovine in načina delovanja bi lahko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini za nove terapije spadalo v eno od treh kategorij zdravil:
- (a) zdravila za uporabo v veterinarski medicini, razen bioloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini,
- (b) zdravila za uporabo v veterinarski medicini, razen imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini,
- (c) imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini.
- V.1.1.2 Na splošno vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini za nove terapije, kot je opredeljeno v členu 4(43), izpolnjujejo oblikovne in podatkovne zahteve iz oddelka II ali III te priloge, odvisno od tega, kako je kategorizirana nova terapija. Običajno se predloži celotna dokumentacija, ki vsebuje dele 1, 2, 3 in 4, v skladu z zahtevami iz oddelka II ali III in vsemi ustreznimi smernicami, ki jih objavi Agencija. Kadar je to utemeljeno, so možna odstopanja od zahtev iz te priloge. Kadar je ustrezno in ob upoštevanju posebnosti zdravil za nove terapije so lahko ustrezne dodatne zahteve za določene vrste zdravil.

**▼ M1**

- V.1.1.3 Proizvodni postopki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini za nove terapije so v skladu z načeli dobre proizvodne prakse, ki so po potrebi prilagojena, da se upošteva posebna narava navedenih zdravil. Pripravijo se posebne smernice za zdravila za uporabo v veterinarski medicini za nove terapije, da se ustrezno upošteva posebna narava njihovega proizvodnega postopka.
- V.1.1.4 Glede na posebno naravo zdravila za nove terapije je lahko uporaba zdravila morebitno povezana s posebnimi tveganji. Navedena tveganja se ugotavljajo z metodologijo določanja profila tveganja za opredelitev tveganj, povezanih s specifičnim zdravilom, in dejavnikov tveganja, ki prispevajo k navedenim tveganjem. V tem okviru bi bila tveganja vsi morebitni neugodni učinki, ki se lahko pripišejo uporabi zdravila za nove terapije ter ki so problematični za ciljno populacijo in/ali uporabnike, potrošnike in/ali okolje. Analiza tveganja lahko zajema razvoj v celoti. Med dejavniki tveganja, ki se lahko obravnavajo, so izvor vhodne snovi (celice itd.), način delovanja v živali (proliferacija, sprožitev imunskega odziva, obstojnost v telesu itd.), stopnja celične manipulacije (npr. proizvodni postopek), kombinacija učinkovine z bioaktivnimi molekulami ali strukturnimi materiali, obseg sposobnosti uporabljenih virusov ali mikroorganizmov za razmnoževanje *in vivo*, stopnja vključevanja zaporedij nukleinskih kislin ali genov v genom, dolgotrajna funkcionalnost, tveganje za rakotvornost, neciljni učinki ter način dajanja ali uporabe.
- V.1.1.5 Na podlagi ocene informacij o ugotovljenih tveganjih in dejavnikih tveganja se določi specifičen profil vsakega posameznega tveganja, povezanega s specifičnim zdravilom, ki se lahko uporabi za opredelitev in utemeljitev, kako predloženi sklop podatkov daje potrebna zagotovila glede kakovosti, varnosti in učinkovitosti ter ustrezno podpira vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, zlasti glede tistih vidikov zdravil za nove terapije, ki presežajo trenutno znanje.
- V.1.1.6 Za odpravo vrzeli v podatkih ali negotovosti ob izdaji dovoljenja za zdravilo se lahko za vsak primer posebej preuči izvajanje ukrepov ali študij po izdaji dovoljenja. Da bi se odkrili zgodnji ali zapozneli znaki neželenih učinkov, da preprečile klinične posledice takih učinkov, zagotovilo pravočasno zdravljenje ter pridobile informacije o dolgoročni varnosti in učinkovitosti zdravil za uporabo v veterinarski medicini za nove terapije, se v načrtu obvladovanja tveganj podrobno opredelijo ukrepi, predvideni za zagotovitev takega nadaljnega spremljanja.
- V.1.1.7 Pri vsakem zdravilu za nove terapije, zlasti pri tistih, ki se štejejo za nastajajoče področje veterinarske medicine, je priporočeno pravočasno posvetovanje z Agencijo pred predložitvijo dokumentacije vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, da se zdravilo razvrsti, določi ustrezna struktura dokumentacije in prejmejo ustrezne informacije o dodatnem naboru podatkov, ki je morda potreben za podpiranje kakovosti, varnosti in učinkovitosti.
- V.1.2 **Zahteve glede kakovosti**
- V.1.2.1 Na splošno se predložijo opis sestave ter podatki o načinu proizvodnje, konsistentnosti proizvodnje, kontrolah vhodnih snovi, kontrolah med proizvodnim postopkom, preskušanju končnega zdravila, vključno z izvedbo preskusa aktivnosti ali določitvijo količine učinkovine, in podatki o stabilnosti.

▼ **M1**

- V.1.2.2 Podatkovne zahteve za proizvodnjo in preskušanje zdravil za uporabo v veterinarski medicini za nove terapije, ki so biološkega izvora in razvrščena kot biološka zdravila ali imunološka zdravila, so na splošno v skladu s podatkovnimi zahtevami za biološka ali imunološka zdravila (kot je opisano v oddelku III te priloge), vključno s potrebo po ustreznem preskusu potence. V nekaterih primerih se lahko uporabljajo dodatne zahteve, na primer pri celicah in vektorskih genskih konstruktih.
- V.1.2.3 Pri zdravilih za uporabo v veterinarski medicini za nove terapije, konstruiranih s kemično sintezo, se na splošno uporabljajo podatkovne zahteve, ki veljajo za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, razen za biološka zdravila (kot je opisano v oddelku II te priloge). V nekaterih primerih se lahko uporabljajo dodatne zahteve, na primer ustrezen preskus potence.
- V.1.3 **Zahteve glede varnosti**
- V.1.3.1 Odvisno od narave zdravila in njegove predvidene uporabe bi bili lahko pomembni nadaljnji podatki za oceno varnosti za ciljne živali, uporabnike, potrošnike ali okolje, kot je v vsakem posameznem primeru določeno z analizo tveganja.
- V.1.3.2 Kadar bi lahko zdravljena žival sama postala gensko spremenjeni organizem, se upoštevajo zahteve iz Direktive 2001/18/ES. Čeprav se Direktiva 2001/18/ES uporablja za končna zdravila, ki vsebujejo gensko spremenjene organizme, ostaja najboljši tehnični vodnik, ki je trenutno na voljo za navedbo potrebnih podatkov. Eno od glavnih vprašanj je zlasti stopnja vključitve DNK v zarodne celice (in s tem njenega prenosa na potomstvo) ali morebitni prenos gensko spremenjenih celic na potomstvo. Treba je tudi opozoriti, da ta problem ni popolnoma enak, kar zadeva hišne živali in živali za proizvodnjo živil (uživanje proizvodov, ki vsebujejo gensko spremenjene organizme, pri ljudeh).
- V.1.3.3 Za snovi, predvidene za vključitev v genom ali urejanje genoma, se izvedejo ustrezni preskusi za oceno tveganja neciljnih sprememb in/ali insercijske mutageneze.
- V.1.4 **Zahteve glede učinkovitosti**
- V.1.4.1 Zahteve glede podatkov o učinkovitosti se razlikujejo predvsem glede na predvidene indikacije za uporabo pri ciljnih vrsti. Za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini za nove terapije se lahko uporabljajo zahteve glede učinkovitosti iz oddelka II ali III, odvisno od kategorizacije zdravila za nove terapije in predvidene uporabe pri ciljnih vrsti.
- V.1.4.2 Navedene indikacije se podprejo z ustreznimi podatki pri ciljnih vrsti.
- V.1.5 **Posebne podatkovne zahteve za določene vrste zdravil za nove terapije**
- V.1.5.1 **Načela**
- V.1.5.1.1 Ob upoštevanju posebnosti zdravil za nove terapije so lahko poleg standardnih zahtev za ocenjevanje kakovosti, varnosti in učinkovitosti ustrezne še posebne zahteve.



**▼ M1**

- V.1.5.1.2 V naslednjih oddelkih so poudarjene posebne zahteve, ki se upoštevajo pri določeni vrsti zdravil za nove terapije. Navedene posebne zahteve za določeno vrsto zdravila za nove terapije so neizčrpen seznam zahtev, ki jih je morda treba prilagoditi zadevnemu specifičnemu zdravilu za vsak primer posebej in na podlagi analize tveganj.
- V.1.5.1.3 V vseh primerih in zlasti pri novih terapijah, ki se štejejo za nastajajoče področje veterinarske medicine, bodo morali predlagatelji upoštevati najnovejše stanje znanja na področju veterinarske medicine in znanstvene smernice, ki jih objavita Agencija in Komisija, v skladu z oddelkom I te priloge.
- V.1.5.2 **Zdravila za uporabo v veterinarski medicini za gensko terapijo**
- V.1.5.2.1 Zdravila za gensko terapijo so biološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo učinkovino, ki vsebuje rekombinantno nukleinsko kislino ali je sestavljeno iz nje, in se uporabljajo za živali oziroma se dajejo živalim za urejanje, popravljanje, nadomeščanje, dodajanje ali izbris genskega zaporedja. Njihov terapevtski, preventivni ali diagnostični učinek je neposredno povezan z zaporedjem rekombinantnih nukleinskih kislin, ki ga vsebujejo, ali produktom izražanja genov tega zaporedja.
- V.1.5.2.2 Poleg podatkovnih zahtev iz oddelka II ali III se uporabljajo naslednje zahteve:
- (a) predložijo se informacije o vseh vhodnih snoveh, ki se uporabljajo pri proizvodnji učinkovine, vključno s proizvodi, ki so potrebni za gensko spremembo celic, kakor je ustrezno, ter za nadaljnje gojenje in shranjevanje gensko spremenjenih celic, pri čemer se upošteva, da se čiščenje morda ni izvedlo;
  - (b) za zdravila, ki vsebujejo mikroorganizem ali virus, se navedejo podatki o genski spremembi, analizi zaporedja, atenuaciji virulence, tropizmu za specifične vrste tkiv in celic, odvisnosti celičnega ciklusa od mikroorganizma ali virusa, patogenosti in lastnostih starševskega seva;
  - (c) v ustreznih oddelkih dokumentacije se opišejo nečistoče, povezane s postopkom in zdravilom, ter zlasti virusni kontaminanti, sposobni za razmnoževanje, če vektor ni sposoben za razmnoževanje;
  - (d) pri plazmidih se med celotnim rokom uporabnosti zdravila določa količina različnih oblik plazmidov;
  - (e) pri gensko spremenjenih celicah se preskušajo lastnosti celic pred gensko spremembo in po njej ter pred vsakim nadaljnjim postopkom zamrzovanja/shranjevanja in po njem. Poleg posebnih zahtev za zdravila za gensko terapijo se za gensko spremenjene celice uporabljajo zahteve glede kakovosti zdravil za celično terapijo in izdelkov tkivnega inženirstva;

▼ **M1**

- (f) obravnavati je treba neciljne insercije (ki povzročajo na primer tumorje/raka, metabolične motnje) ter insercijsko mutagenozo in genotoksičnost (insercija genskih elementov in izražanje beljakovin, ki lahko spremenijo DNK, kot mediatorjev genotoksičnih stranskih učinkov) pri ciljni vrsti;
- (g) predložijo se študije o prenosu zarodne linije, razen če je utemeljeno drugače.

**V.1.5.3 Zdravila za uporabo v veterinarski medicini za regenerativno medicino, tkivno inženirstvo in celično terapijo**

V.1.5.3.1 Za regenerativna zdravila se šteje, da zajemajo široko področje zdravljenj in terapij, katerih splošni namen je ponovna vzpostavitev funkcij. Navedena zdravila vključujejo terapije na celični podlagi, v katere so vključeni izdelki tkivnega inženirstva.

V.1.5.3.2 Zdravila za uporabo v veterinarski medicini za celično terapijo so biološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo celice ali tkiva ali so sestavljena iz celic ali tkiv, pri katerih je bila izvedena znatna manipulacija njihove narave ali funkcije, tako da so bile spremenjene biološke značilnosti, fiziološke funkcije ali strukturne lastnosti, pomembne za predvideno klinično uporabo, ali celice ali tkiva, ki niso namenjeni uporabi za iste bistvene funkcije pri prejemniku in darovalcu. Predstavljena so kot zdravila, ki imajo lastnosti za živali, se uporabljajo zanje ali se jim dajejo za zdravljenje, preprečevanje ali diagnosticiranje bolezni s farmakološkim, imunološkim ali metaboličnim delovanjem celic ali tkiv ali za regeneracijo, popravilo ali nadomestitev tkiva.

V.1.5.3.3 Poleg podatkovnih zahtev iz oddelka II ali III se uporabljajo naslednje zahteve:

- (a) predložijo se zbirne informacije o nabavi in preskušanju tkiva in celic živali, ki se uporabijo kot vhodne snovi. Če se kot vhodne snovi uporabijo nezdrave celice ali tkiva, se njihova uporaba utemelji;
- (b) morebitna variabilnost, vnesena prek živalskih tkiv in celic, se obravnava kot del potrditve postopka proizvodnje, karakterizacije učinkovine in končnega zdravila, razvoja analiz, določanja specifikacij in stabilnosti;
- (c) za gensko spreminjanje celic se uporabljajo posebne tehnične zahteve za zdravila za gensko terapijo;
- (d) predložijo se ustrezne informacije o karakterizaciji celične populacije ali mešanice celic v smislu identitete, čistosti (npr. naključnih snovi in celičnih kontaminantov), sposobnosti preživetja, potence, kariologije, tumorogenosti in primernosti za predvideno uporabo v medicini. Dokaže se genska stabilnost celic;
- (e) preučijo se vpliv in medsebojni vplivi komponent, za katere je mogoče, da se pri njih pojavi medsebojni vpliv z učinkovino (neposredno ali zaradi razgradnje ali metabolizma);

▼ **M1**

(f) kadar je tridimenzionalna struktura del predvidene funkcije, so stopnja diferenciacije, strukturna in funkcijska organizacija celic, ter kadar je to ustrezno, pripravljen zunajcelični matriks del karakterizacije navedenih izdelkov na podlagi celic.

**V.1.5.4 Zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, posebej zasnovano za bakteriofagno terapijo**

V.1.5.4.1 Bakteriofagi so virusi, ki so pri proliferaciji odvisni od bakterijskih gostiteljev in ki delujejo zelo specifično na nekatere bakterijske seve. Bakteriofagna terapija se lahko na primer uporablja kot alternativa antibiotikom. Bakteriofagi so na splošno sestavljeni iz genoma, ki je sestavljen iz enojne ali dvojne vijačnice DNK ali RNK, obdane z beljakovinsko kapsido. Zaradi raznovrstnosti predvidenih ciljev za zdravljenje in specifičnosti bakteriofagov bo treba izbrati primeren bakteriofagni sev za bakterijski sev, ki povzroča bolezen, za vsak primer posebej za posamezne izbruhe bolezni.

V.1.5.4.2 Kakovost in količina bakteriofagov, ki se uporabijo v končnem zdravilu, se običajno spreminjata. Zato kvalitativna in kvantitativna sestava bakteriofagov običajno ne bo fiksna, saj je treba bakteriofage stalno prilagajati. Glede na to je treba vzpostaviti in vzdrževati zalogo izvornih bakteriofagnih sevov (primerljivo z uporabo več sevov).

V.1.5.4.3 Bakteriofagi in gostiteljske bakterije/osnovne celične banke za proizvodnjo se po možnosti pridobivajo na podlagi sistema matične kulture. Predloži se potrdilo, da je uporabljeni bakteriofag litičen.

V.1.5.4.4 Odsotnost rezistenčnih genov in genov, ki kodirajo dejavnike virulence, se prikaže za vse matične kulture.

V.1.5.4.5 Indikacija je za preventivno, metafilaktično in/ali terapevtsko zdravljenje ene ali več specifičnih infekcij ali infekcijskih bolezni. Učinkovitost zdravljenja je povezana z litično aktivnostjo bakteriofagov, ki jim omogoča baktericidno delovanje s specifičnostjo za zadevni bakterijski sev.

V.1.5.4.6 Za gensko spremenjene bakteriofage se opiše genska sprememba.

**V.1.5.5 Zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, izdelano z nanotehnologijami**

V.1.5.5.1 Nanotehnologije se razumejo predvsem kot tehnologija za ustvarjanje prenašalcev kemično sintetiziranih snovi, lahko pa gre tudi za prenašalce bioloških snovi. Uporaba nanodelcev je lahko način za nadzor dovajanja snovi z nizko topnostjo ali toksičnih spojin.

V.1.5.5.2 „Nanotehnologija“ ustreza zasnovi, karakterizaciji in proizvodnji nanomaterialov z nadzorovanjem oblike in velikosti v nanovelikosti (do približno 100 nm).

V.1.5.5.3 Šteje se, da imajo „nanodelci“ dve ali več dimenzij v nanovelikosti.

V.1.5.5.4 Na veterinarskem področju so nanodelci za sistem dovajanja zdravila pomembni kot „zdravila, izdelana z nanotehnologijami“: nanodelci so konjugirani s snovmi, da se spremenijo njihove farmakokinetične in/ali farmakodinamične lastnosti. Zdravila mRNK pa so zajeta v sistemih dovajanja na ravni nanodelcev.

**▼ M1**

V.1.5.5.5 Poleg podatkovnih zahtev glede kakovosti iz oddelka II ali III se uporabljajo naslednje zahteve:

- (a) določi se porazdelitev delcev glede na velikost;
- (b) uporabi se primeren preskus *in vitro* za njihovo funkcijo in mogočo sposobnost dovajanja (če se uporabljajo kot sistem dovajanja zdravila).

V.1.5.5.6 Kar zadeva varnost, je lahko vrsta nevarnosti, ki nastanejo zaradi uporabe nanodelcev za dovajanje zdravil, zunaj okvira konvencionalnih nevarnosti, ki jih pomenijo kemikalije v klasičnih matricah za dovajanje. Zato se v zvezi z varnostjo obravnavajo naslednji vidiki:

- (a) Nanodelci za dovajanje zdravila bi lahko vplivali na toksičnost zdravila. Toksičnost učinkovine je bistvena za zdravilo, vendar se obravnava tudi toksičnost nanodelcev za dovajanje zdravila, saj lahko povzročijo posebna tveganja (aglomerati, citotoksičnost), prenašajo nečistoče z adsorpcijo, ustvarijo strupene snovi z razgradnjo ali raztopitvijo ali preidejo skozi fiziološko pregrado (hematoencefalne, fetalno-placentarne, celične in jedrne membrane itd.). V tem okviru:
  - (i) kadar nanodelci za dovajanje zdravila prodrejo skozi fiziološko pregrado, se preuči njihov vpliv na zadevne organe;
  - (ii) preuči se vpliv aglomeratov v različnih ciljnih organih, zlasti tveganje embolije v manjših krvnih žilah;
  - (iii) varnostna vprašanja glede nanodelcev za dovajanje zdravila so lahko povezana s kumulativnim učinkom, profilom razgradnje ali obstojnostjo v telesu z negativnimi učinki na funkcije ciljnih organov;
  - (iv) varnostna vprašanja se lahko zaznajo tudi na celični ravni. Celice morda niso vedno sposobne odstraniti nanodelcev, ki preidejo skozi celično membrano, kar povzroči citotoksičnost, zlasti s sprožitvijo oksidativnega stresa. S toksikološkimi analizami, ki se izvedejo, je mogoče oceniti to citotoksičnost in povezane vidike, kot sta nastajanje strupenih prostih radikalov in biopersistenca.
- (b) Toksikološki profili učinkovin v nanodelcih za dovajanje zdravila se lahko razlikujejo, saj se lahko različno razporedijo po različnih notranjih organih (različna topnost v bioloških matricah) ali pa nepričakovano prodrejo skozi različne biološke pregrade v telesu, kot je možganska pregrada.
- (c) Kadar se učinkovine dovajajo z nanodelci, se lahko stranski učinki, povezani z učinkovinami, povečajo.

▼ **M1**

- (d) Za nanozdravila so bile že ugotovljene težave z imunsko varnostjo, kot so imunotoksičnost (neposredna škoda za imunske celice), imunostimulacija, imunosupresija in imunomodulacija (kot so aktivacija komplementa, vnetje, aktivacija prirojene ali adaptivne imunosti).
- (e) Preuči se sposobnost nanodelcev, da povzročijo vnetne ali alergijske reakcije. Sposobnost, da prodrejo v krvni obtok in sprožijo vnetne reakcije, lahko povzroči diseminirano intravaskularno koagulacijo ali fibrinolizo z nadaljnjimi posledicami, kot je tromboza. Zato se preveri hemokompatibilnost nanodelcev.

**V.1.5.6 Zdravila za terapijo z negativno usmerjeno RNK in terapijo z RNK-interferenco**

V.1.5.6.1 Zdravila za terapijo z negativno usmerjeno RNK in terapijo z interferenco se lahko izdelajo s sintezo ali rekombinantnimi tehnikami.

V.1.5.6.2 Negativno usmerjena RNK je enoverižna RNK, ki je komplementarna beljakovini, ki kodira informacijsko RNK, s katero hibridizira in s tem blokira njeno translacijo v beljakovino.

V.1.5.6.3 RNK-interferenca je biološki proces, v katerem molekule RNK inhibirajo izražanje ali translacijo genov z nevtralizacijo ciljnih molekul mRNK.

V.1.5.6.4 Poleg podatkovnih zahtev iz oddelka II ali III se uporabljajo naslednje zahteve:

- (a) določiti je treba minimalni obseg segmentov RNK na volumen kot del kontrolnih preskusov končnega zdravila in potrditi, da segmenti RNK predstavljajo pravilno zaporedje;
- (b) za nekatera zdravila za terapijo z negativno usmerjeno RNK, ki spadajo v oddelek II te priloge, je lahko potreben biološki preskus potence za njihov preskus sproščanja;
- (c) študije o stabilnosti vključujejo preskus za spremljanje stopnje razgradnje segmentov RNK skozi čas;
- (d) pri zdravilih za terapijo z negativno usmerjeno RNK se obravnavajo mogoči škodljivi učinki ciljne ali neciljne vezave ter mogoči škodljivi učinki, ki niso posledica negativno usmerjene RNK, na primer zaradi akumulacije, vnetnih odzivov in aptamerne vezave;
- (e) pri zdravilih za terapijo z RNK-interferenco se obravnavajo morebitni škodljivi učinki neciljne interference (zaradi pozitivno usmerjene verige RNK-interferenca) ter možnost prodora skozi krvno-možgansko pregrado in povzročitve motenj osrednjega živčnega sistema;
- (f) pri zdravilih za terapijo z negativno usmerjeno RNK in terapijo z RNK-interferenco, namenjenih za gensko terapijo, se upoštevajo zahteve za zdravila za uporabo v veterinarski medicini za gensko terapijo.

**▼ M1****V.2 Glavni dosje o antigenu cepiva**

Koncept glavnega dosjeja o antigenu cepiva se uvede za določena imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini in z odstopanjem od dela 2 oddelka IIIb.

**V.2.1 Načela**

**V.2.1.1** V tej prilogi glavni dosje o antigenu cepiva pomeni samostojen del dokumentacije vloge za pridobitev dovoljenja za promet za cepivo, ki vsebuje vse pomembne informacije o kakovosti vsake posamezne učinkovine, ki je del zdravila za uporabo v veterinarski medicini. Samostojni del je lahko skupen enemu ali več monovalentnim in/ali kombiniranim cepivom, ki jih predlaga isti predlagatelj ali imetnik dovoljenja za promet.

**V.2.1.2** Uporaba glavnega dosjeja o antigenu cepiva ni obvezna. Pri kombiniranih cepivih se navedejo antigeni cepiva, ki se vključijo v glavni dosje o antigenu cepiva, pri čemer se za vsakega od njih zahteva ločen glavni dosje o antigenu cepiva.

**V.2.1.3** Predložitev in odobritev glavnega dosjeja o antigenu cepiva je v skladu z zadevnimi smernicami, ki jih objavi Agencija.

**V.2.2 Vsebina**

Glavni dosje o antigenu cepiva vsebuje informacije iz delov V.2.2.1 do V.2.3.3, vzete iz zadevnih oddelkov dela 1 (Povzetek dokumentacije) in dela 2 (Dokumentacija o kakovosti), kot je določeno v oddelku IIIb te priloge:

**V.2.2.1 Povzetek dokumentacije (del 1)**

Navedeta se ime in naslov proizvajalcev in obratov, vključenih v različne stopnje proizvodnje in nadzora učinkovine, ter priložijo kopije ustreznih dovoljenj za proizvodnjo zdravil.

**V.2.2.2 Kvalitativni in kvantitativni podatki o sestavinah (del 2.A)**

Polno in točno ime učinkovine (npr. virusnega ali bakterijskega seva, antigena) se navede enako kot pri vsakem končnem zdravilu. Predložijo se informacije o razvoju zdravila, pomembne za učinkovino.

**V.2.2.3 Opis načina proizvodnje (del 2.B)**

Predloži se opis načina proizvodnje za učinkovino, vključno s potrditvijo ključnih stopenj proizvodnje, in če je to ustrezno, utemeljitev morebitnega predlaganega vmesnega shranjevanja. Za inaktivirana cepiva se predložijo podatki, pomembni za inaktivacijo učinkovine, vključno s potrditvijo postopka inaktivacije.

**V.2.2.4 Proizvodnja in kontrola vhodnih snovi (del 2.C)**

**V.2.2.4.1** Uporabljajo se standardne zahteve, opisane v oddelku IIIb.2C in pomembne za učinkovino.

**V.2.2.4.2** Predložijo se informacije o učinkovini (npr. virusnem/bakterijskem sevu), substratih (celicah, gojišču) in vseh surovinah (ki so v farmakopeji ali ne, bioloških ali nebioloških), ki se uporabljajo pri proizvodnji učinkovine.

▼ **M1**

V.2.2.4.3 Dokumentacija vključuje specifikacije, informacije o izvedenih postopkih in preskusih, ki se izvajajo za nadzor kakovosti vseh serij vhodnih snovi, ter rezultate serije za vse uporabljene sestavine.

V.2.2.4.4 Kadar je to ustrezno, se predloži ocena tveganja transmisivne spongiformne encefalopatije in naključnih snovi. Treba je opozoriti, da se za oceno tveganja transmisivne spongiformne encefalopatije in naključnih snovi preučijo ciljne vrste, uporabljene za končno zdravilo, s sklicevanjem na glavni dosje o antigenu cepiva. Na stopnji glavnega dosjeja o antigenu cepiva se lahko, odvisno od predloženih informacij, vnesejo opozorila ali omejitve uporabe, ki se lahko omilijo med analizo tveganja na stopnji končnega zdravila.

V.2.2.4.5 Če je učinkovina pridobljena z rekombinantnimi tehnikami, se predložijo vsi ustrezni podatki o gensko spremenjenem virusu/bakteriji.

V.2.2.5 Kontrolni preskusi med proizvodnim postopkom (del 2.D)

Standardne zahteve, opisane v oddelku IIIb.2D, se uporabljajo za medprocesne kontrolne preskuse, ki se izvajajo med proizvodnjo učinkovine, vključno s potrditvami ključnih kontrolnih preskusov, in če je to ustrezno, predlaganega vmesnega shranjevanja (pred mešanjem).

V.2.2.6 Konsistentnost med serijami (del 2.F)

Za prikaz konsistentnosti pri proizvodnji antigena se uporabljajo standardne zahteve iz oddelka IIIb.2F.

V.2.2.7 Stabilnost (del 2.G)

Za prikaz stabilnosti antigena, in kadar je to ustrezno, vmesnega shranjevanja se uporabljajo standardne zahteve iz oddelka IIIb.2G.

V.2.3 Ocenjevanje in certificiranje

V.2.3.1 Za cepiva, ki vsebujejo nove antigene cepiva, in za katera glavni dosje o antigenu cepiva še ne obstaja, predlagatelj Agenciji predloži celotno dokumentacijo vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, vključno z vsemi glavnimi dosjeji o antigenu cepiva za vsak posamezen antigen cepiva, za katerega je predvidena uporaba glavnega dosjeja o antigenu cepiva. Agencija znanstveno in tehnično oceni vsak glavni dosje o antigenu cepiva. Pri pozitivni oceni vsak glavni dosje o antigenu cepiva prejme potrdilo o skladnosti z zakonodajo Unije, ki mu je priloženo poročilo o oceni. Potrdilo se uporablja na celotnem območju Unije.

V.2.3.2 Del V.2.3.1 se uporablja tudi za vsako cepivo, ki je sestavljeno iz nove kombinacije antigenov cepiva, ne glede na to, ali je eden ali več od navedenih antigenov cepiva del cepiv, ki so v Uniji že dovoljena.

V.2.3.3 Agencija znanstveno in tehnično oceni spremembe vsebine glavnega dosjeja o antigenu cepiva za cepivo, dovoljeno v Uniji. Pri pozitivni oceni Agencija izda potrdilo o skladnosti glavnega dosjeja o antigenu cepiva z zakonodajo Unije. Izdano potrdilo se uporablja na celotnem območju Unije.

**▼ M1**

- V.3 Dokumentacija za več sevov**
- V.3.1 Koncept uporabe dokumentacije za več sevov se uvede za nekatera imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini in z odstopanjem od določb dela 2 oddelka IIIb.
- V.3.2 Dokumentacija za več sevov pomeni eno dokumentacijo, ki vsebuje ustrezne podatke za edinstveno in temeljito znanstveno oceno različnih možnosti sevov ali kombinacij sevov, na podlagi katere se lahko dovolijo inaktivirana cepiva proti virusom ali bakterijam z različnimi antigeni, pri katerih je potrebna hitra ali pogosta sprememba sestave formulacij cepiva, da se zagotovi učinkovitost glede na epidemiološko stanje na terenu. Glede na epidemiološko stanje tam, kjer je predvidena uporaba cepiva, bi bilo mogoče izbrati več sevov izmed tistih, ki so vključeni v dokumentacijo, za oblikovanje končnega zdravila.
- V.3.3 Vsaka dokumentacija za več sevov se uporablja le za eno vrsto virusov, rod bakterij ali vektor za določeno bolezen; v okviru dokumentacije za več sevov ni mogoče odobriti mešanic različnih virusov, ki spadajo v različne družine, rodove ali vrste, ali bakterij, ki spadajo v različne družine ali rodove.
- V.3.4 Pri novih vlogah za pridobitev dovoljenja za promet z dokumentacijo za več sevov, kadar za določen virus/bakterijo/bolezen še ne obstaja dovoljeno večsevno cepivo, Agencija potrdi upravičenost do uporabe dokumentacije za več sevov pred predložitvijo vloge.
- V.3.5 Predložitev dokumentacije za več sevov je skladna z ustreznimi smernicami, ki jih objavi Agencija.
- V.4 Tehnologija platforme za cepiva**
- V.4.1 Načela
- V.4.1.1 Tehnologija platforme za cepiva je zbirka tehnologij, ki jim je skupna uporaba „nosilnega“ prenašalca ali vektorja, ki je spremenjen z drugačnim antigenom ali skupino antigenov, za vsako cepivo, ki izhaja iz platforme. To med drugim vključuje platforme na podlagi beljakovin (virusom podobni delci), platforme za cepiva DNK, platforme na podlagi mRNK, replikone (samoreplikacijska RNK) ter virusna in bakterijska vektorska cepiva.
- V.4.1.2 Vloge za pridobitev dovoljenj za promet z imunološkimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini, katerih proizvodnja temelji na tehnologijah platform za cepiva, se štejejo za upravičene do zmanjšanih podatkovnih zahtev. Za prvo zdravilo proizvajalca, ki temelji na določeni tehnologiji platforme, za določeno ciljno vrsto je potrebna celotna dokumentacija. Ob predložitvi prve (celotne) dokumentacije, ki temelji na tehnologiji platforme, lahko predlagatelj hkrati predloži „glavni dosje o tehnologiji platforme“, ki vsebuje vse podatke v zvezi s platformo, za katere obstaja razumna znanstvena gotovost, da se ne bodo spremenili, ne glede na zadevne antigene/gene, ki se dodajo platformi. Narava podatkov, ki se vključijo v glavni dosje o tehnologiji platforme, je odvisna od vrste platforme.
- V.4.1.3 Ko je glavni dosje o tehnologiji platforme certificiran, se lahko potrdilo uporabi za izpolnjevanje zadevnih podatkovnih zahtev v poznejših vlogah za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, ki temelji na isti platformi in je namenjeno isti ciljni vrsti.



▼ **M1**

- V.4.2 Ocenjevanje in certificiranje
- V.4.2.1 Predložitev glavnega dosjeja o tehnologiji platforme je skladna z ustreznimi smernicami, ki jih objavi Agencija. Agencija znanstveno in tehnično oceni vsak glavni dosje o tehnologiji platforme. Pri pozitivni oceni vsak glavni dosje o tehnologiji platforme prejme potrdilo o skladnosti z zakonodajo Unije, ki mu je priloženo poročilo o oceni. Potrdilo se uporablja na celotnem območju Unije.
- V.4.2.2 Agencija znanstveno in tehnično oceni spremembe vsebine glavnega dosjeja o tehnologiji platforme za cepivo, dovoljeno v Uniji.
- V.4.2.3 Pri pozitivni oceni Agencija izda potrdilo o skladnosti glavnega dosjeja o tehnologiji platforme z zakonodajo Unije.

V.5 **Dovoljena homeopatska zdravila za uporabo v veterinarski medicini**

V.5.1 **Kakovost (del 2)**

Za dokumente za pridobitev dovoljenja za homeopatska zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz člena 85(2) se uporabljajo določbe iz dela 2 oddelka II.2 z naslednjimi spremembami.

V.5.2 **Terminologija**

Latinsko ime homeopatske surovine, opisane v dokumentaciji vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, je skladno z latinskimi imeni v Evropski farmakopeji, ali če to v njej ni navedeno, uradni farmakopeji države članice. Kadar je to ustrezno, se navedejo tradicionalna imena, ki se uporabljajo v posameznih državah članicah.

V.5.3 **Kontrola vhodnih snovi**

Podrobni podatki in dokumenti o vhodnih snoveh, tj. vseh uporabljenih snoveh, vključno s surovinami in intermediati do končne razredčine, ki se vključijo v končno dovoljeno homeopatsko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, ki so priloženi vlogi, se dopolnijo z dodatnimi podatki o homeopatski surovini.

Splošne zahteve glede kakovosti se uporabljajo za vse vhodne snovi in surovine ter vmesne stopnje proizvodnega postopka do končne razredčine, ki se vključijo v končno homeopatsko zdravilo. Kadar je prisotna toksična komponenta, se po možnosti kontrolira v končni razredčini. Če to ni mogoče zaradi visoke razredčitve, se toksična komponenta običajno kontrolira na zgodnejši stopnji. V celoti se opiše vsaka stopnja proizvodnega postopka, od vhodnih snovi do končne razredčine, ki se vključijo v končno zdravilo.

Kadar se uporabijo razredčine, se navedeni koraki razredčevanja izvedejo v skladu s homeopatskimi načini proizvodnje, določenimi v ustrezni monografiji Evropske farmakopeje ali, v nasprotnem primeru, uradni farmakopeji države članice.

**▼ M1****V.5.4 Kontrolni preskusi končnega zdravila**

Za končna homeopatska zdravila za uporabo v veterinarski medicini se uporabljajo splošne zahteve glede kakovosti. Predlagatelj vsako izjemo ustrezno utemelji.

Izvedeta se identifikacija in določitev vsebnosti vseh toksikološko pomembnih sestavin. Če je utemeljeno, da identifikacija in/ali določitev vsebnosti vseh toksikološko pomembnih sestavin nista mogoči, npr. zaradi njihove razredčitve v končnem zdravilu, se kakovost dokaže s popolno potrditvijo proizvodnega postopka in postopka razredčitve.

**V.5.5 Preskusi stabilnosti**

Dokaže se stabilnost končnega zdravila. Podatki o stabilnosti homeopatskih surovin se običajno lahko prenesejo na razredčine/potence, pridobljene iz surovin. Če identifikacija ali določitev vsebnosti učinkovine ni mogoča zaradi stopnje razredčitve, se lahko upoštevajo podatki o stabilnosti farmacevtske oblike.

**V.5.6 Dokumentacija o varnosti (del 3)**

Del 3 se uporablja za homeopatska zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz člena 4(10) te uredbe z naslednjimi specifikacijami in brez poseganja v določbe Uredbe Komisije (EU) št. 37/2010 <sup>(7)</sup> o farmakološko aktivnih snoveh in njihovi razvrstitvi glede mejnih vrednosti ostankov v živilih živalskega izvora.

Če katere koli informacije manjkajo, se to utemelji, npr. predloži se utemeljitev, zakaj je prikaz sprejemljive stopnje varnosti mogoče podpreti, čeprav nekatere študije manjkajo.

<sup>(7)</sup> Uredba Komisije (EU) št. 37/2010 z dne 22. decembra 2009 o farmakološko aktivnih snoveh in njihovi razvrstitvi glede mejnih vrednosti ostankov v živilih živalskega izvora (UL L 15, 20.1.2010, str. 1).



## PRILOGA III

## SEZNAM OBVEZNOSTI IZ ČLENA 136(1)

- (1) Obveznost, da predlagatelj v skladu s členom 6(4) predloži točne informacije in dokumentacijo;
- (2) obveznost, da vloga, ki se predloži v skladu s členom 62, vsebuje informacije iz točke (b) odstavka 2 navedenega člena;
- (3) obveznost, da so izpolnjeni pogoji iz členov 23 in 25;
- (4) obveznost, da so izpolnjeni pogoji iz dovoljenja za promet z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini iz člena 36(1);
- (5) obveznost, da se uvedejo vse potrebne spremembe pogojev za dovoljenje za promet zaradi upoštevanja tehničnega in znanstvenega napredka, in omogoči, da se zdravila za uporabo v veterinarski medicini proizvajajo in preverjajo po splošno sprejetih znanstvenih metodah, kot določa člen 58(3);
- (6) obveznost, da se povzetek glavnih značilnosti proizvoda, navodilo za uporabo in oznaka prilagajajo znanstvenim spoznanjem, kot je določeno v členu 58(4);
- (7) obveznost, da se v zbirki podatkov o zdravilih beležijo podatki o dajanju zdravil za uporabo v veterinarski medicini v promet in informacije o razpoložljivosti posameznega zdravila v vseh relevantnih državah članicah ter po potrebi podatki o začasnem odvzemu ali odvzemu zadevnega dovoljenja za promet ter podatki o obsegu prodaje zdravila, kot je določeno v členu 58(6) oziroma členu 58(11);
- (8) na zahtevo pristojnega organa ali Agencije obveznost, da se v določenem roku predložijo podatki, ki dokazujejo, da ostaja razmerje med koristmi in tveganjem pozitivno, kot določa člen 58(9);
- (9) obveznost, da se predložijo nove informacije, na podlagi katerih bi se lahko spremenili pogoji za dovoljenje za promet, obvestila o prepovedih ali omejitvah, ki so jih uvedli pristojni organi katere koli države, v kateri je zdravilo za uporabo v veterinarski medicini v prometu, ali informacije, ki bi lahko vplivale na oceno tveganj in koristi zdravila, kot določa člen 58(10);
- (10) obveznost, da se zdravilo za uporabo v veterinarski medicini da v promet v skladu z vsebino povzetka glavnih značilnosti zdravila, oznako in navodili za uporabo, kot so navedeni v dovoljenju za promet;
- (11) obveznost, da se v skladu s členom 76(2) beležijo in sporočajo domnevni neželeni učinki zdravil za uporabo v veterinarski medicini;
- (12) obveznost, da se zbirajo specifični podatki o farmakovigilanci, poleg tistih, ki so naštetih v členu 73(2), in v skladu s členom 76(3) izvajajo študije o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet;
- (13) obveznost, da so javna obvestila o podatkih glede farmakovigilance nepristransko predstavljena in niso zavajajoča, ter obveznost, da se Agenciji sporočajo podatki, kot določa člen 77(11);
- (14) obveznost, da se vodi sistem farmakovigilance za izvajanje s tem povezanih nalog, kar obsega tudi vzdrževanje glavne dokumentacije o sistemu farmakovigilance v skladu s členom 77;

**▼B**

- (15) na zahtevo Agencije obveznost, da se predloži kopija glavnega dosjeja o sistemu farmakovigilance, kot določa člen 79(6);
- (16) obveznost, da se izvede postopek obravnave signala in evidentirajo rezultati tega postopka v skladu s členom 81(1) in (2);
- (17) obveznost, da se Agenciji zagotovijo vse razpoložljive informacije o sklicu na interese Unije, kot določa člen 82(3).



## PRILOGA IV

## KORELACIJSKA TABELA

Direktiva 2001/82/ES	Ta uredba
<i>Člen 1</i>	<i>Člen 4</i>
Člen 2(1)	Člen 2(1)
Člen 2(2)	<i>Člen 3</i>
Člen 2(3)	Člen 2(2), (3) in (4)
<i>Člen 3</i>	Člen 2(4)
Člen 4(2)	Člen 5(6)
<i>Člen 5</i>	<i>Člen 5</i>
Člen 5(1) druga poved	Člen 38(3)
Člen 5(2)	Člen 58(1)
Člen 6(1), (2)	Člen 8(3)
Člen 6(3)	Člen 8(4)
<i>Člen 7</i>	<i>Člen 116</i>
<i>Člen 8</i>	<i>Člen 116</i>
Člen 8 tretja poved	
<i>Člen 9</i>	<i>Člen 9</i>
<i>Člen 10</i>	<i>Člen 112</i>
<i>Člen 11</i>	Členi 113, 114 in 115
<i>Člen 12</i>	<i>Člen 8</i>
Člen 13(1)	<i>Člen 18</i>
Člen 13(2)	Člen 4(8) in (9)
Člen 13(3),(4)	<i>Člen 19</i>
Člen 13(5)	Členi 38, 39 in 40
Člen 13(6)	<i>Člen 41</i>
<i>Člen 13a</i>	<i>Člen 22</i>
<i>Člen 13b</i>	<i>Člen 20</i>
<i>Člen 13c</i>	<i>Člen 21</i>
<i>Člen 14</i>	<i>Člen 35</i>
<i>Člen 16</i>	<i>Člen 85</i>
<i>Člen 17</i>	<i>Člen 86</i>
<i>Člen 18</i>	<i>Člen 87</i>
<i>Člen 19</i>	<i>Člen 85</i>
<i>Člen 20</i>	<i>Člen 85</i>
Člen 21(1)	<i>Člen 47</i>
Člen 21(2)	<i>Člen 46</i>
<i>Člen 22</i>	<i>Člen 48</i>

## ▼B

Direktiva 2001/82/ES	Ta uredba
Člen 23	Člena 28 in 29
Člen 24	Člen 30
Člen 25	Člen 33
Člen 26(3)	Člena 25 in 26
Člen 27	Člen 58
Člen 27a	Člen 58(6)
Člen 27b	Člen 60
Člen 28	Člen 5(2)
Člen 30	Člen 37
Člen 31	Člena 142 in 143
Člen 32	Člena 49 in 52
Člen 33	Člen 54
Člen 35	Člen 82
Člen 36	Člen 83
Člen 37	Člen 84
Člen 38	Člen 84
Člen 39	Člen 60
Člen 40	Člen 129
Člen 44	Člen 88
Člen 45	Člen 89
Člen 46	Člen 90
Člen 47	Člen 90
Člen 48	Člen 92
Člen 49	Člen 90
Člen 50	Člena 93 in 96
Člen 50a	Člen 95
Člen 51	Člen 89
Člen 52	Člen 97
Člen 53	Člen 97
Člen 55	Člen 97
Člen 56	Člen 97
Člen 58	Člena 10 in 11
Člen 59	Člen 12
Člen 60	Člen 11(4)
Člen 61	Člen 14
Člen 64	Člen 16
Člen 65	Člena 99 in 100
Člen 66	Člen 103

▼B

Direktiva 2001/82/ES	Ta uredba
<i>Člen 67</i>	<i>Člen 34</i>
<i>Člen 68</i>	<i>Člen 103</i>
<i>Člen 69</i>	<i>Člen 108</i>
<i>Člen 70</i>	<i>Člen 111</i>
<i>Člen 71</i>	<i>Člen 110</i>
<i>Člen 72</i>	<i>Člen 73</i>
<i>Člen 73</i>	<i>Člena 73 in 74</i>
<i>Člen 74</i>	<i>Člen 78</i>
<i>Člen 75</i>	<i>Člen 77</i>
<i>Člen 76</i>	<i>Člen 79</i>
<i>Člen 78(2)</i>	<i>Člen 130</i>
<i>Člen 80</i>	<i>Člen 123</i>
<i>Člen 81</i>	<i>Člen 127</i>
<i>Člen 82</i>	<i>Člen 128</i>
<i>Člen 83</i>	<i>Člena 129 in 130</i>
<i>Člen 84</i>	<i>Člen 134</i>
<i>Člen 85(1), (2)</i>	<i>Člen 133</i>
<i>Člen 85(3)</i>	<i>Člena 119 in 120</i>
<i>Člen 87</i>	<i>Člen 79(2)</i>
<i>Člen 88</i>	<i>Člen 146</i>
<i>Člen 89</i>	<i>Člen 145</i>
<i>Člen 90</i>	<i>Člen 137</i>
<i>Člen 93</i>	<i>Člen 98</i>
<i>Člen 95</i>	<i>Člen 9(2)</i>
<i>Člen 95a</i>	<i>Člen 117</i>