

32001L0082

L 311/1

URADNI LIST EVROPSKIH SKUPNOSTI

28.11.2001

**DIREKTIVA 2001/82/ES EVROPSKEGA PARLAMENTA IN SVETA**  
**z dne 6. novembra 2001**  
**o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v veterinarski medicini**

EVROPSKI PARLAMENT IN SVET EVROPSKE UNIJE STA –

zaradi jasnosti in smotrnosti je treba navedene direktive kodificirati tako, da se jih je združiti v enotno besedilo.

ob upoštevanju Pogodbe o ustanovitvi Evropske skupnosti in zlasti člena 95 Pogodbe,

(2) Osnovni namen vseh predpisov, ki urejajo izdelavo in promet zdravil za uporabo v veterinarski medicini mora biti varovanje javnega zdravja.

ob upoštevanju predloga Komisije,

ob upoštevanju mnenja Ekonomsko-socialnega odbora <sup>(1)</sup>,

(3) Vendar pa je ta cilj treba doseči s sredstvi, ki ne bodo ovirala razvoja farmacevtske industrije in prometa z zdravili znotraj Skupnosti.

v skladu s postopkom, določenim v členu 251 Pogodbe <sup>(2)</sup>,

(4) Trenutno pa se ta določila razlikujejo v osnovni principih, ker države članice že imajo pogoje, ki urejajo zdravila za uporabo v veterinarski medicini, določene z zakonom ali drugim predpisom. To ima za posledico oviranje prometa z zdravili znotraj Skupnosti, kar neposredno vpliva na delovanje notranjega trga.

ob upoštevanju naslednjega:

(1) Direktiva Sveta 81/851/EGS z dne 28. septembra 1981 o prilagajanju zakonodaj držav članic, ki se nanaša na zdravila za uporabo v veterinarski medicini <sup>(3)</sup>, Direktiva Sveta 81/852/EGS z dne 28. Septembra 1981 o prilagajanju zakonodaj držav članic, ki se nanaša na analitske, farmakološko-toksikološke in klinične standarde ter protokole v zvezi s preskušanjem zdravil za uporabo v veterinarski medicini <sup>(4)</sup>, Direktiva Sveta 90/677/EGS z dne 13. decembra 1990 o razširitvi področje uporabe Direktive 81/851/EGS o prilagajanju zakonodaj držav članic, ki se nanaša na zdravila za uporabo v veterinarski medicini in o določitvi dodatnih določb za imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini <sup>(5)</sup>, in Direktiva Sveta 92/74/EGS z dne 22. septembra 1992 o razširitvi področje uporabe Direktive 81/851/EGS o prilagajanju zakonov in drugih predpisov, ki se nanašajo na zdravila za uporabo v veterinarski medicini in ki določa dodatne predpise za homeopatska zdravila za uporabo v veterinarski medicini <sup>(6)</sup>, so bile pogosto in znatno spremenjene.

(5) Ovire je zato treba odpraviti; to pa ima za posledico približevanje ustreznih določb.

(6) Z vidika javnega zdravja in prostega pretoka zdravil za uporabo v veterinarski medicini je treba, da pristojni organi razpolagajo s koristnimi podatki o zdravilih za uporabo v veterinarski medicini z dovoljenjem za promet v obliki odobrenih povzetkov glavnih značilnostih zdravila.

(7) Z izjemo tistih zdravil, za katera se zahteva centralizirani postopek pridobitve dovoljenja Skupnosti za promet, ki je bil uveljavljen z Uredbo Sveta (EGS) št. 2309/93 z dne 22. julija 1993 in ki določa postopke Skupnosti za pridobitev dovoljenja za promet z zdravili in nadzor nad zdravili za uporabo v humani in veterinarski medicini ter ustanavlja Evropsko agencijo za vrednotenje zdravil <sup>(7)</sup>, morajo dovoljenje za promet v eni državi članici priznati pristojni organi drugih držav članic, razen če obstajajo utemeljeni razlogi za domnevo, da bi pridobitev dovoljenja za promet z zadevnim zdravilom za uporabo v veterinarski medicini lahko predstavljala tveganje za zdravje ljudi ali

<sup>(1)</sup> UL C 75,15.3.2000, str. 11.

<sup>(2)</sup> Mnenje Evropskega parlamenta z dne 3. julija 2001 (še ni objavljeno v Uradnem listu) ter Sklepa Sveta z dne 27. Septembra 2001.

<sup>(3)</sup> UL L 317, 6.11.1981, str. 1. Direktiva, kakor je bila nazadnje spremenjena z Direktivo Komisije 2000/37/ES (UL L 139, 10.6.2000, str. 25).

<sup>(4)</sup> UL L 317, 6.11.1981, str. 16. Direktiva, kakor je bila nazadnje spremenjena z Direktivo Komisije 1999/104/ES (UL L 3, 6.1.2000, str. 18).

<sup>(5)</sup> UL L 373, 31.12.1990, str. 26.

<sup>(6)</sup> UL L 297, 13.10.1992, str. 12.

<sup>(7)</sup> UL L 214, 24.8.1993, str. 1. Uredba, kakor je bila spremenjena z Uredbo Komisije (ES) št. 649/98 (UL L 88, 24.3.1998, str. 7).

- živali, ali za okolje; v primeru nesoglasja med državami članicami mora biti o zadevi opravljeno znanstveno ovrednotenje glede kakovosti, varnosti ali učinkovitosti zdravila na nivoju Skupnosti, ki mora privedi do enotne odločitve na spornem področju in ki bo obvezujoča za države članice. To odločitev je treba sprejeti po hitrem postopku, zato je potrebno tesno sodelovanje med Komisijo ter državami članicami.
- (8) V ta namen je treba ustanoviti Odbor za zdravila za uporabo v veterinarski medicini v okviru Evropske agencije za vrednotenje zdravil, določeno z zgoraj navedeno Uredbo (EGS) št. 2309/93.
- (9) Ta direktiva predstavlja le eno stopnjo za doseganje cilja prostega pretoka zdravil za uporabo v veterinarski medicini. S tem v zvezi ter na podlagi izkušenj, posebno znotraj Odbora za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, pa se bo izkazalo, da so potrebni novi ukrepi za odpravo preostalih ovir pri prostem pretoku.
- (10) Medicinirana krma ne spadajo v področje uporabe te direktive. Kljub temu pa je treba tako za javno zdravje, kakor zaradi ekonomskih razlogov, prepovedati uporabo zdravil, ki nimajo dovoljenja za promet v proizvodnji medicinirane krme.
- (11) Pojma škodljivost in terapevtska učinkovitost lahko preučujemo le v medsebojni povezavi ter imata le relativen pomen, odvisno od napredka znanstvenih dognanj ter uporabe, za katero je zdravilo namenjeno. Ostale podrobnosti ter dokumentacija, ki morajo biti priloženi vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom morajo dokazovati, da so koristi zaradi učinkovitosti večje od možnih tveganj. Če takih dokazov ni, se vloga zavrne.
- (12) Dovoljenja za promet z zdravilom se ne izda, če zdravilo nima terapevtskega učinka ali če ni zadostnih dokazov za tak učinek. Pojem terapevtski učinek je treba razumeti kot učinek, ki ga navaja proizvajalec.
- (13) Tovrstnega dovoljenja za promet z zdravilom se prav tako ne izda, če karenca ni dovolj dolga, da zaostanki ne bi predstavljali tveganja za zdravje.
- (14) Pred izdajo dovoljenja za promet z imunološkim zdravilom za uporabo v veterinarski medicini mora izdelovalec dokazati sposobnost zagotavljanja konsistenosti med serijami.
- (15) Pristojni organi morajo imeti pooblastila za prepoved uporabe imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ko je imunski odziv zdravljenih živali v neskladju z nacionalnim programom ali programom Skupnosti za ugotavljanje, izkoreninjanje ali kontrolo živalske bolezni.
- (16) Predvsem je zaželeno dati uporabnikom homeopatskih zdravil jasno sliko o homeopatskih značilnostih zdravila ter zadostna zagotovila glede njegove kakovosti in varnosti.
- (17) Predpisi, ki se nanašajo na izdelavo, kontrolo ter nadzor homeopatskih zdravil za uporabo v veterinarski medicini morajo biti usklajeni, da bi bil možen promet varnih in kakovostnih zdravil znotraj Skupnosti.
- (18) Glede na nekatere značilnosti teh homeopatskih zdravil za uporabo v veterinarski medicini, kot so nizka raven učinkovin, ki jih vsebujejo ter da je pri teh izdelkih težko uporabljati standardne statistične metode v zvezi s kliničnimi preskušnji, je zaželeno, da se določi poseben, poenostavljen postopek registracije za tista tradicionalna homeopatska zdravila, ki so bila dana v promet brez terapevtskih indikacij, v farmacevtski obliki ter odmerkih, ki ne predstavljajo tveganja za živali.
- (19) Običajna pravila, ki urejajo dovoljenje za promet z zdravili za uporabo v veterinarski medicini se morajo uporabljati pri homeopatskih zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki se dajejo v promet s terapevtskimi indikacijami, ali pa v obliki, ki lahko predstavlja tveganje, kar je treba presojati v primerjavi z zaželenimi terapevtskimi učinki. Države članice, bi morale uporabljati posebne predpise za ovrednotenje rezultatov preskusov in preskušanj z namenom zagotavljanja varnosti in učinkovitosti teh zdravil, namenjenih hišnim živalim ter eksotičnim živalskim vrstam, pod pogojem, da o njih uradno obvestijo Komisijo.
- (20) Da bi bolje zaščitili zdravje ljudi in živali ter v izogib nepotrebnemu podvajanju naporov med preverjanjem vlog za pridobitev dovoljenja za promet, bi morale države članice sistematično pripraviti poročilo o oceni zdravila za vsako zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, za katerega so izdale dovoljenje za promet ter si na zahtevo poročila medsebojno izmenjati. Poleg tega bi morala država članica biti sposobna opustiti preučevanje vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, ki ga hkrati aktivno proučuje druga država članica z namenom, da prizna odločitev, ki jo bo sprejela ta država članica.
- (21) Da bi olajšali pretok zdravil za uporabo v veterinarski medicini ter da bi preprečili podvajanje kontrole, ki se že

- izvaja v eni državi članici, se morajo določiti minimalne zahteve za izdelavo ter uvoz zdravil iz tretjih držav ter za izdajo ustreznih dovoljenj za zdravila za uporabo v veterinarski medicini.
- (22) Kakovost zdravil za uporabo v veterinarski medicini, izdelanih v Skupnosti mora biti zajamčena z zahtevo po skladnosti z načeli dobre prakse v proizvodnji zdravil, ne glede na končno destinacijo zdravil.
- (23) Prav tako je treba uvesti ukrepe, da se zagotovi, da so distributerji zdravil za uporabo v veterinarski medicini odobreni v državah članicah ter da se vzdržuje ustrezne evidence.
- (24) Standardi in protokoli za izvajanje preskusov in preskušanj zdravil za uporabo v veterinarski medicini so učinkovito sredstvo za kontrolo le-teh, in posledično tudi za varovanje javnega zdravja ter lahko olajšajo pretok teh zdravil z določitvijo enotnih pravil za preskuse in sestavo dokumentacije, kar omogoča pristojnim organom, da na podlagi enotnih preskusov in upošteva enotne referenčna merila sprejmejo odločitev; s tem je pristojnim organom olajšano tudi preprečevanje razlik pri vrednotenju.
- (25) Zaželeno je točneje predpisati primere, v katerih za pridobitev dovoljenja za promet z zdravili za uporabo v veterinarski medicini, ki je bistveno podobno inovativnemu zdravilu rezultati farmakoloških in toksikoloških preskusov ali kliničnih preskušanj niso potrebni, pri tem pa je treba zagotoviti, da inovativne oblike niso postavljene v slabši položaj. V interesu javnega reda je, da se preskušanja na živalih ne ponavljajo brez izrecnega razloga.
- (26) Po ustanovitvi notranjega trga se lahko opustijo specifične kontrole, ki zagotavljajo kakovost zdravil za uporabo v veterinarski medicini uvoženih iz tretjih držav samo, če je Skupnost dosegla ustrezne dogovore, ki zagotavljajo, da se potrebne kontrole opravljene v državi izvoznici.
- (27) Da bi zagotovili trajno varnost zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki se že uporabljajo, je treba zagotoviti, da se sistem farmakovigilance v Skupnosti nenehno prilagaja in se upošteva sproti znanstveni in tehnološki napredek.
- (28) Za varovanje javnega zdravja je treba zbirati in ovrednotiti ustrezne podatke o različnih učinkih zdravil za uporabo v veterinarski medicini pri ljudeh.
- (29) Sistem farmakovigilance mora upoštevati razpoložljive podatke glede izostanka učinkovitosti.
- (30) Poleg tega zbiranje informacij o neželenih škodljivih učinkih zaradi izjemne uporabe, raziskave o veljavnosti karence ter o potencialnih okoljevarstvenih problemih lahko pripomore k izboljšanju rednega nadzora pravilne uporabe zdravil za uporabo v veterinarski medicini.
- (31) Treba je upoštevati spremembe, ki nastajajo kot rezultat notranjega usklajevanja opredelitev pojmov, terminologije in tehnološkega razvoja na področju farmakovigilance.
- (32) Vse večja uporaba elektronskih sredstev izmenjave informacij o neželenih škodljivih učinkih zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki so v prometu znotraj Skupnosti ima za cilj omogočiti enotne točke obveščanja o neželenih škodljivih učinkih, hkrati pa zagotoviti, da so te informacije na voljo vsem državam članicam.
- (33) V interesu Skupnosti je, da se zagotovi dosleden sistem farmakovigilance za zdravila za uporabo v veterinarski medicini z dovoljenjem za promet, pridobljenim po centraliziranem postopku ter za tista zdravila, ki so pridobila dovoljenje za promet po drugih postopkih.
- (34) Imetniki dovoljenja za promet z zdravilom morajo biti proaktivno odgovorni za stalno farmakovigilanco za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki jih dajejo v promet.
- (35) Ukrepi, potrebni za izvajanje te direktive morajo biti sprejeti v skladu z Sklepom Komisije 1999/468/ES z dne 28. junija 1999o določitvi postopkov za uresničevanje Komisiji podeljenih izvedbenih pooblastil <sup>(1)</sup>.
- (36) Za izboljšanje zaščite javnega zdravja je treba jasno navesti, da živila za prehrano ljudi ne smejo izvirati iz živali, ki so bile uporabljene v kliničnih preskušanjih zdravil za uporabo v veterinarski medicini, razen če so najvišje dovoljene količine zaostankov za zaostanke zadevnega zdravila za uporabo v veterinarski medicini določene v skladu z določili Uredbe Sveta (EGS) št. 2377/90 z dne 26. junija 1990 o določitvi postopka Skupnosti za določanje najvišjih dovoljenih količin zaostankov zdravil za uporabo v veterinarski medicini v živilih živalskega izvora <sup>(2)</sup>.
- (37) Komisija mora biti pooblaščen, da sprejme spremembe, potrebne za uskladitev Priloge I z znanstvenim in tehnološkim napredkom,.

<sup>(1)</sup> UL L 184, 17.7.1999, str. 23.

<sup>(2)</sup> UL L 224, 18.8.1990, str. 1. Uredba, kakor je bila nazadnje spremenjena z Uredbo Komisije (ES) št. 1274/2001 (UL L 175, 28.6.2001, str. 14).

(38) Ta direktiva ne sme posegati v obveznosti držav članic glede rokov za prenos direktiv, določenih v delu B Priloge II –

— kemičnega izvora:

elementi, kemične snovi, ki se pojavljajo v določeni obliki v naravi, kemični izdelki, pridobljeni s kemično substitucijo ali sintezo.

SPREJELA NASLEDNJO DIREKTIVO:

5. *Premiks za izdelavo medicinirane krme:*

katera koli vnaprej pripravljena zdravila za uporabo v veterinarski medicini namenjena poznejši izdelavi medicinirane krme.

## NASLOV I

### OPREDELITEV POJMOV

#### Člen 1

V tej direktivi imajo izrazi naslednji pomeni:

6. *Medicirana krma:*

vsaka mešanica zdravila ali zdravil za uporabo v veterinarski medicini in krme ali krme, ki je pripravljena za prodajo in namenjena krmljenju živali brez nadaljnje predelave, zaradi kurativnih ali preventivnih lastnosti ali drugih lastnosti zdravil, zajetih pod točko 2.

1. *Lastniško zdravilo:*

katero koli zdravilo, pripravljeno za uporabo, ki je dano v promet pod določenim imenom in v posebni ovojnini.

7. *Imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini:*

izdelki, ki, dani živalim, povzročijo nastanek aktivne ali pasivne imunosti ali so namenjeni diagnosticiranju stanja imunosti.

2. *Zdravilo za uporabo v veterinarski medicini:*

katera koli snov ali kombinacija snovi, ki so namenjene za zdravljenje ali preprečevanje bolezni pri živalih.

Prav tako se šteje za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini katera koli snov ali kombinacija snovi, ki se jih daje živalim z namenom, da bi se določila medicinska diagnoza ali ponovno vzpostavile, izboljšale ali spremenile fiziološke funkcij pri živalih.

8. *Homeopatsko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini:*

katero koli zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, pripravljeno iz snovi ali sestavin, ki se imenujejo homeopatske surovine, v skladu s homeopatskim postopkom izdelave po določilih Evropske farmakopeje ali, če Evropska farmakopeja tega ne določa, po določilih drugih veljavnih farmakopej, ki se trenutno uradno uporablja v državah članicah.

Homeopatsko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini lahko vsebuje tudi več učinkovin.

3. *Pripravljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini:*

katero koli zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, pripravljeno vnaprej, ki se ne sklada z opredelitvijo lastniškega zdravila ter se trži v farmacevtski obliki, ki se lahko uporablja brez nadaljnje predelave.

9. *Karenca:*

časovno obdobje, ki mora preteči od zadnjega dajanja zdravila živali ob normalni uporabi pa do trenutka proizvodnje živil iz takih živali, da bi zagotovili, da ta živila ne vsebujejo zaostankov zdravil nad najvišjimi dovoljenimi količinami zaostankov določenih z izvajanjem Uredbe (EGS) št. 2377/90.

4. *Snov:*

vsaka snov, ne glede na izvor, ki je lahko:

— človeškega izvora, npr.:

človeška kri in pripravki in izdelki iz človeške krvi;

— živalskega izvora, npr.:

mikroorganizmi, cele živali, deli organov, živalski izločki, strupi, izvlečki, krvni izdelki;

— rastlinskega izvora, npr.:

mikroorganizmi, rastline, deli rastlin, rastlinski izločki, izvlečki;

10. *Neželen škodljiv učinek:*

škodljiva in nenamerna reakcija, do katere prihaja v odmerkih, ki jih normalno uporabljamo pri živalih za preprečevanje, diagnozo ali zdravljenje bolezni, ali za spreminjanje fiziološke funkcije.

11. *Neželen škodljiv učinek pri človeku:*

reakcija, ki je zdravju škodljiva in nenamerna in ki se pojavlja pri človeku, ki je izpostavljen zdravilu za uporabo v veterinarski medicini.

## 12. Resen neželen škodljiv učinek:

škodljiva reakcija, ki se konča s poginom, ogroža življenje, ima za posledico znatno prizadetost ali nesposobnost, je prirojena anomalija ali napaka pri rojstvu, ali pa ima za posledico trajne ali dolgotrajnejše znake pri zdravljenih živalih.

## 13. Nepričakovan neželen škodljiv učinek:

škodljiva reakcija, katere narava, resnost ali izid ni v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

## 14. Periodično posodobljeno varnostno poročilo:

občasna poročila, ki vsebujejo zapise iz člena 75.

## 15. Študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet:

farmakoepidemiološka študija ali klinično preskušanje, ki se izvede v skladu s pogoji dovoljenja za promet z zdravilom, da bi se odkrila in raziskala morebitna tveganja glede varnosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki že ima dovoljenje za promet.

## 16. Izjemna uporaba:

uporaba zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki ni v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila, vključno z napačno uporabo in resno zlorabo proizvoda.

## 17. Promet z zdravili za uporabo v veterinarski medicini na debelo:

katera koli dejavnost, ki vključuje nakup, prodajo, uvoz, izvoz, ali katero koli komercialno transakcijo zdravil za uporabo v veterinarski medicini, z namenom dobička ali brez, razen:

- dobave izdelovalca zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki jih izdeluje sam
- maloprodajne dobave zdravil za uporabo v veterinarski medicini preko oseb, ki so upravičene za izvajanje tovrstnih dobav v skladu s členom 66.

## 18. Agencija:

Evropska agencija za vrednotenje zdravil, ustanovljena z Uredbo (EGS) št. 2309/93.

## 19. Tveganje za zdravje ljudi ali živali ali za okolje:

vsako tveganje, ki se nanaša na kakovost, varnost in učinkovitost zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

## NASLOV II

## OBSEG UPORABE

## Člen 2

Določila te direktive se nanašajo na zdravila za uporabo v veterinarski medicini namenjene dajanju v promet, med drugim v obliki zdravil, pripravljenih zdravil za uporabo v veterinarski medicini ali premiksov za izdelavo medicirane krme.

## Člen 3

Ta direktiva se ne uporablja za:

1. Medicirano krmo, opredeljeno z Direktivo Sveta 90/167/EGS z dne 26. marca 1990 o pogojih za proizvodnjo, dajanje na trg in uporabo medicirane krme v Skupnosti <sup>(1)</sup>;
 

Vendar pa sme biti medicirana krma pripravljena le iz premiksov, ki so pridobili dovoljenje za promet v skladu s to direktivo;
2. Inaktivirana imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini, izdelana iz patogenih organizmov in antigenov, pridobljenih iz ene ali več živali s posestva in ki se uporabljajo za zdravljenje te ali teh živali s tega posestva na isti lokaciji;
3. Katero koli zdravilo, pripravljeno v lekarni po receptu za posamezno žival (splošno znano kot magistralni pripravek);
4. Katero koli zdravilo, pripravljeno v lekarni po recepturi iz farmakopeje in ki je neposredno namenjeno končnemu uporabniku (splošno znano kot galensko zdravilo);
5. Zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki temeljijo na radioaktivnih izotopih;
6. Kateri koli dodatki, vključeni v Direktivo Sveta 70/524/EGS z dne 23. novembra 1970 o dodatkih v krmi <sup>(2)</sup>, če so vključeni v živalsko krmo ter nadomestno krmo v skladu s to direktivo. Vendar pa lahko države članice, pri izvajanju člena 10(1)c ter (2) upoštevajo zdravila iz točk 3 in 4 prvega odstavka.

Vendar države članice pri izvajanju členov 10(1)(c) ter (2) upoštevajo zdravila iz točk 3 in 4 prvega odstavka.

## Člen 4

1. Države članice lahko določijo, da se ta direktiva ne uporablja za ne-inaktivirana imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini, izdelana iz patogenih organizmov in antigenov, pridobljenih iz živali s posestva in ki se uporabljajo za zdravljenje teh živali s tega posestva na isti lokaciji.

<sup>(1)</sup> UL L 92, 7.4.1990, str. 42.

<sup>(2)</sup> UL L 270, 14.12.1970, str. 1. Uredba, kakor je bila nazadnje spremenjena z Uredbo Komisije (ES) št. 45/1999 (UL L 6, 12.1.1999, str. 3).



2. Države članice lahko na svojem ozemlju dovolijo izjeme za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, namenjene izključno za akvarijske ribice, ptice v kletkah, domače golobe, terarijske živali ter majhne glodalce, glede določil iz členov 5, 7, in 8, pod pogojem da taki proizvodi ne vsebujejo snovi, katerih uporaba zahteva veterinarski nadzor ter da so bili izvedeni vsi možni ukrepi za preprečitev nedovoljene uporabe zdravil za druge živali.

### NASLOV III

#### PROMET

#### POGLAVJE 1

#### Dovoljenje za promet

##### Člen 5

V promet v državi članici ni dovoljeno dajati nobenega zdravila za uporabo v veterinarski medicini brez izdanega dovoljenja za promet z zdravilom, ki ga izda pristojni organ te države članice v skladu s to direktivo, ali pa če je bilo dovoljenje za promet z zdravilom izdano v skladu z Uredbo (EGS) št. 2309/93.

##### Člen 6

Da bi zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, namenjeno živalim za proizvodnjo živil, lahko pridobilo dovoljenja za promet morajo biti zdravilne učinkovine, ki jih to zdravilo vsebuje, navedene v prilogah I, II ali III k Uredbi (EGS) št. 2377/90.

##### Člen 7

V primeru, da zdravstvene razmere tako zahtevajo, lahko država članica dovoli promet ali dajanje živalim zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, ki je pridobilo dovoljenje za promet v drugi državi članici v skladu s to direktivo.

##### Člen 8

V primeru resne epidemije bolezni, lahko države članice začasno dovolijo uporabo imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini brez dovoljenja za promet, če ni na voljo ustreznega zdravila, pri čemer mora biti Komisija predhodno obveščena o podrobnih pogojih uporabe.

##### Člen 9

Živalim se ne sme dajati nikakršnih zdravil za uporabo v veterinarski medicini brez izdanega dovoljenja za promet z zdravilom, razen v primeru preskušanj zdravil za uporabo v veterinarski medicini iz člena 21(3)(j), ki so jih sprejeli pristojni organi po prijavi ali odobritvi, v skladu z veljavnimi nacionalnimi predpisi.

#### Člen 10

1. Kjer za neko zdravstveno stanje ni zdravila z dovoljenjem za promet, lahko države članice izjemoma, posebno zato, da bi preprečile nesprejemljivo trpljenje zadevnih živali, dovolijo, da veterinar(ka) ali oseba, za katero je veterinar(ka) neposredno osebno odgovoren(na), za živali, ali manjše število živali na določenem posestvu, uporabi:

(a) zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, ki je pridobilo dovoljenje za promet v zadevni državi članici v skladu s to direktivo ali z Uredbo (EGS) št. 2309/93, in je namenjeno za uporabo pri drugih živalskih vrstah, ali za drugo stanje pri isti vrsti; ali

(b) če ni nobenega zdravila, kot ga navaja točka (a), zdravilo, ki ima v zadevni državi članici dovoljenje za promet za uporabo pri ljudeh v skladu z Direktivo 2001/83/ES Evropskega Parlamenta ter Sveta z dne 6. novembra 2001 o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v humani medicini<sup>(1)</sup> ali z Uredbo (EGS) št. 2309/93; ali

(c) če ni nobenega zdravila, kot ga navaja točka (b) in v zakonskih okvirih zadevne države članice, zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, ki ga, v skladu s pogoji veterinarskega recepta, za vsak primer posebej, pripravijo osebe, ki so za tako dejavnost pooblaščen v skladu z nacionalno zakonodajo. Za potrebe tega odstavka, izraz „žival ali manjše število živali na določenem posestvu“ vključuje tudi hišne živali, in jo je treba prožneje razlagati pri manj pomembnih ali eksotičnih živalskih vrstah, ki niso namenjene za proizvodnjo živil.

2. Določila odstavka 1 se lahko uporabljajo pod pogojem, da zdravilo, ki se ga daje živalim za proizvodnjo živil, vsebuje samo snovi, ki se jih najde v zdravilu za uporabo v veterinarski medicini z dovoljenjem za promet za te živali v zadevni državi članici ter da v primeru živali za proizvodnjo živil, odgovorni veterinar odredi ustrezno karencu.

Če uporabljeno zdravilo ne navaja karence za zadevno živalsko vrsto, karencu ne sme biti krajša od:

7 dni za jajca

7 dni za mleko

28 dni za meso perutnine in sesalcev, vključno z maščobo in drobovino

500 dnevni stopinj za meso rib

<sup>(1)</sup> UL L 311, 28.11.2001, str. 67.

Pri homeopatskih zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, pri katerih je raven učinkovin enaka ali manjša kot en del na milijon, je karenci iz prvega in drugega pododstavka, ničelna.

#### Člen 11

V primeru, da veterinar uporabi določila člena 10, mora hraniti ustrezne evidence o datumu pregleda živali, o lastniku, o številu zdravljenih živali, o diagnozi, o predpisanih zdravilih, o odmerkih danih zdravil, o trajanju zdravljenja ter o priporočeni karenci. Ti podatki morajo biti na razpolago inšpektorjem pristojnih organov najmanj tri leta. To zahtevo lahko države članice razširijo na živali, ki niso namenjene za proizvodnjo živil.

#### Člen 12

1. za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, razen po postopku, ki ga določa Uredba (EGS) št. 2309/93, je treba vložiti vlogo pri pristojnem organu zadevne države članice.

2. Dovoljenje za promet z zdravilom se lahko izda samo predlagatelju, ki je ustanovljen v Skupnosti.

3. K vlogi je treba priložiti naslednje podatke in dokumente v skladu s Prilogo I:

- (a) ime ali poslovni naziv ter stalni naslov ali prijavljeno mesto poslovanja osebe, odgovorne za dajanje zdravila v promet, in če ne gre za isto osebo, izdelovalca ali izdelovalcev, ki so vključeni ter mesta izdelave;
- (b) ime zdravila za uporabo v veterinarski medicini (ime blagovne znamke, nelastniško ime, z ali brez blagovne znamke, ali ime izdelovalca ali znanstveno ime ali formula, z ali brez blagovne znamke, ali ime izdelovalca);
- (c) podrobnosti o kakovostni in količinski sestavi zdravila za uporabo v veterinarski medicini, izraženo v običajni terminologiji, toda ne empirične kemijske formule ter z navedbo mednarodnega nelastniškega imena, ki ga priporoča Svetovna zdravstvena organizacija, kjer tako ime obstaja;
- (d) opis postopka izdelave;
- (e) terapevtske indikacije, kontraindikacije ali neželeni škodljivi učinki;
- (f) odmerki za različne živalske vrste, ki jim je zdravilo za uporabo v veterinarski medicini namenjeno, farmacevtska oblika, način dajanja zdravila ter predlagani rok uporabnosti;

(g) če je treba, pojasnilo o previdnostnih ter varnostnih ukrepih pri shranjevanju zdravila, pri dajanju živalim in pri odstranjevanju odpadkov, skupaj z navedbo kakršnih koli možnih tveganj, ki jih zdravilo lahko predstavlja za okolje in za zdravje ljudi, živali ali rastlin;

(h) navedba karenci. Kjer je treba, mora predlagatelj predlagati in utemeljiti stopnjo tolerance za zaostanke v živilih, ki so brez tveganja za potrošnika sprejemljivi, skupaj z rutinskimi analitskimi metodami, ki jih lahko uporabijo pristojne organi za odkrivanje zaostankov;

(i) opis kontrolnih preskusnih metod, ki jih uporablja izdelovalec (kakovostna in količinska analiza sestavin in končnega izdelka; posebni preskusi, npr. preskusi sterilnosti, preskusi za odkrivanje prisotnosti pirogenih snovi, prisotnosti težkih kovin, preskusi stabilnosti, biološki preskusi in preskusi toksičnosti, preskusi na vmesnih proizvodih);

(j) rezultati:

— fizikalno-kemijskih, bioloških ali mikrobioloških preskusov,

— toksikoloških in farmakoloških preskusov,

— kliničnih preskušanj;

(k) v skladu s členom 14 povzetek glavnih značilnosti zdravila, en ali več vzorcev ovojnine ali osnutkov zunanje in stične ovojnine novega zdravila za uporabo v veterinarski medicini, skupaj z navodilom za uporabo;

(l) dokument, ki dokazuje, da ima izdelovalec v svoji državi dovoljenje za izdelavo zdravil za uporabo v veterinarski medicini;

(m) kopije vseh dovoljenja za promet z zdravilom, pridobljenih v drugih državah članicah ali v tretji državi za ustrezno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, skupaj s seznamom držav članic, v katerih je bila vloga za pridobitev dovoljenja za promet vložena v skladu s to direktivo in je v obravnavi. Kopije povzetka glavnih značilnosti zdravila, ki ga predlaga predlagatelj v skladu s členom 14, ali ki ga je odobril pristojni organ države članice v skladu s členom 25 ter kopije predloga navodila za uporabo, podatki o morebitni odločbi o zavrnitvi izdaje dovoljenja za promet, bodisi znotraj Skupnosti ali v tretji državi ter razloge za tako odločitev.

Te podatke je treba redno posodabljati;

(n) v primeru, da zdravila vsebujejo nove zdravilne učinkovine, ki niso navedene v prilogah I, II, ali III k Uredbi (EGS) št. 2377/90, kopijo dokumentov, predloženih Komisiji v skladu s Prilogo V k navedeni uredbi.

## Člen 13

1. Z odstopanjem od točke (j) člena 12(3) ter brez poseganja v zakonodajo, ki se nanaša na varovanje industrijske in komercialne lastnine:

(a) predlagatelju ni treba predložiti rezultatov toksikoloških in farmakoloških preskusov ter kliničnih preskušanj, v primeru, če lahko dokaže, da:

(i) je zdravilo za uporabo v veterinarski medicini bistveno podobno zdravilu, ki ima dovoljenje za promet v zadevni državi članici ter da se imetnik dovoljenja za promet z zdravilom strinja z navedbo sklica na toksikološke, farmakološke in/ali klinične navedbe, ki jih vsebuje dokumentacija originalnega zdravila za uporabo v veterinarski medicini, za potrebe preverjanja zadevne vloge;

(ii) ali da ima sestavina ali sestavine zdravila za uporabo v veterinarski medicini že dobro znano medicinsko uporabo, z dobro znano učinkovitostjo, s sprejemljivo stopnjo varnosti, z natančnimi navedki znanstvene literature;

(iii) ali da je zdravilo za uporabo v veterinarski medicini bistveno podobno zdravilu, ki ima, v skladu z veljavnimi določili, dovoljenje za promet znotraj Skupnosti najmanj šest let ter je v prometu v državi članici, v kateri je bila vložena vloga; to obdobje se mora podaljšati na 10 let v primeru visoko tehnološkega zdravila, ki je dovoljenje za promet pridobilo v skladu s postopkom iz člena 2(5) Direktive Sveta 87/22/EGS<sup>(1)</sup>. Poleg tega lahko država članica podaljša to dobo na 10 let z enotno odločbo, ki velja za vsa zdravila, ki so v prometu na njenem območju, če meni, da je to v interesu javnega zdravja. Države članice imajo na razpolago, da ne uveljavijo šestletnega obdobja po datuma izteka patenta, ki ščiti originalno zdravilo;

(b) v primeru novih zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo znane sestavine, ki dotlej v predlagani kombinaciji še niso bile uporabljane za terapevtske namene, je treba predložiti rezultate toksikoloških in farmakoloških preskusov ter kliničnih preskušanj, ki se nanašajo na zadevno kombinacijo, ni pa jih treba predložiti za vsako sestavino posebej.

2. Priloga I se v skladu s točko (a)(ii) odstavka 1, uporabi na podoben način, kjer so predložene reference o objavljenih rezultatih.

## Člen 14

Povzetek glavnih značilnosti zdravila mora vsebovati naslednje podatke:

1. Ime zdravila za uporabo v veterinarski medicini;

<sup>(1)</sup> UL L 15, 17.1.1987, str. 38. Direktiva, razveljavljena z Direktivo 93/41/EGS (UL L 214, 24.8.1993, str. 40).

2. Kakovostno in količinsko sestavo zdravilnih učinkovin in pomožnih snovi, poznavanje katerih je potrebno za ustrezno dajanje zdravila; uporabljati se morajo mednarodna nelastniška imena, ki jih priporoča Svetovna zdravstvena organizacija če taka imena obstajajo, v nasprotnem primeru pa je treba uporabiti običajno nelastniško ime ali kemijski opis;

3. Farmacevtska oblika;

4. Farmakološke lastnosti ter, če je ta informacija koristna za terapevtske namene, tudi farmakokinetični podatki;

5. Klinični podatki:

5.1 ciljne živalske vrste,

5.2 indikacije za uporabo za posamezne ciljne živalske vrste,

5.3 kontraindikacije,

5.4 neželeni učinki (pogostost in resnost),

5.5 posebni previdnostni ukrepi za uporabo,

5.6 uporaba v obdobju brejosti in laktacije,

5.7 medsebojno delovanje z drugimi zdravili ter druge oblike interakcij,

5.8 odmerjanje in načini uporabe,

5.9 preveliko odmerjanje (simptomi, ukrepanje, antidoti) (če je potrebno),

5.10 posebna opozorila za vsako ciljno živalsko vrsto,

5.11 karenci,

5.12 posebni varnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki daje zdravilo živalim;

6. Farmacevtski podatki:

6.1 glavne inkompatibilnosti

6.2 rok uporabnosti zdravila, če je to treba tudi rok uporabe po rekonstituciji zdravila ali po prvem odprtju originalnega vsebnika,

6.3 posebna navodila za shranjevanje,

6.4 vrsta in vsebina vsebnika,

posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje neuporabljene zdravila ali odpadnih snovi, če obstajajo;

7. Naziv ali ime podjetja ter naslov ali registrirani kraj poslovanja imetnika dovoljenja za promet.



## Člen 15

1. Države članice morajo opraviti vse potrebne dogovore, da bi zagotovile, da predloge dokumente in podrobne podatke, našete v členu 12(3)(h), (i), (j) in členu 13(1) pripravijo strokovnjaki z ustrežno tehnično ali strokovno usposobljenostjo, preden se podatke predloži pristojnim organom.

Te dokumente in podatke morajo podpisati zadevni strokovnjaki.

2. Glede na določeno usposobljenost strokovnjakov, mora biti vloga strokovnjakov naslednja:

- (a) da izvajajo dela, ki sodijo v njihovo strokovno področje (analiza, farmakologija ter sorodne eksperimentalne vede, klinično preskušanje) ter da objektivno opišejo dobljene rezultate tako v kakovostnem kot količinskem pogledu;
- (b) da opišejo svoja opažanja v skladu s Prilogo I ter še posebno, da navedejo, če gre za:
- (i) analitika, ali je zdravilo v skladu z navedeno sestavo, ter da navede razloge za kontrolne preskusne metode, ki jih mora uporabiti izdelovalec;
- (ii) farmakologa in ustrezno usposobljenih specialistov:
- toksičnost zdravila ter opažene farmakološke lastnosti,
  - če po dajanju zdravila za uporabo v veterinarski medicini pod normalnimi pogoji uporabe ter upoštevanju priporočene karence živila, pridobljena iz zdravljenih živali vsebujejo zaostanke, ki bi lahko predstavljali tveganje za zdravje potrošnika;
- (iii) klinika, ali so pri živalih, zdravljenih z zdravili, ugotovljeni učinki, skladni s podatki, ki jih je predložil proizvajalec v skladu s členi 12 in 13(1), ali je toleranca na zdravilo dobra, kakšen je priporočeni odmerek ter kakšne so kontraindikacije in škodljivi učinki, če te obstajajo;
- (c) da podajo razloge za uporabo navedb objavljenih podatkov iz točke (a)(ii) člena 13(1).

3. Podrobna izvedenska poročila morajo biti sestavni del dokumentacije, ki jo predlagatelj vloži pri pristojnih organih. K vsakemu poročilu je treba dodati kratek življenjepis strokovnjaka.

## POGLAVJE 2

**Posebna določila, ki se nanašajo na homeopatska zdravila za uporabo v veterinarski medicini**

## Člen 16

1. Države članice morajo zagotoviti, da so homeopatska zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki se izdelujejo in dajejo v promet znotraj Skupnosti, registrirana ali imajo dovoljenje za promet v skladu z določili členov 17(1) in (2), 18 in 19. Vsaka država članica mora upoštevati poprejšnje registracije in dovoljenja, ki jih je izdala druga država članica.

2. Država članica lahko odstopi od uvajanja posebnega, poenostavljenega postopka registracije homeopatskega zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz člena 17(1) in (2). Država članica, ki bo uporabila to določilo, mora o tem obvestiti Komisijo. Zadevna država članica mora najpozneje do 31. decembra 1995 na svojem ozemlju dovoliti uporabo homeopatskih zdravil za uporabo v veterinarski medicini, registriranih v drugih državah članicah v skladu s členom 17(1) in (2) ter členom 18.

## Člen 17

1. Samo homeopatska zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki izpolnjujejo vse naslednje pogoje, lahko pridobijo dovoljenje za promet po posebnem, poenostavljenem postopku:

- če so namenjena hišnim živalim ali eksotičnim vrstam, ki niso namenjene za proizvodnjo živil,
- če se dajejo na način, ki ga opisuje *Evropska farmakopeja*, ali če tega ni, farmakopeje, ki so trenutno uradno v uporabi v državah članicah,
- če na ovojnini ali v drugi informaciji, povezani z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini ni navedena nobena terapevtska indikacija.
- če je stopnja razredčitve zadostna, da je zajamčena varnost zdravila; še posebno zdravilo ne sme vsebovati več kot en del na 10 000 pratinkture ali več kot 1/100 najmanjšega odmerka zdravilne učinkovine, ki se uporablja v alopattiji, katerih prisotnost v alopatskem zdravilu zahteva predložitev veterinarskega recepta.

Ob registraciji morajo države članice določiti razvrstitev glede izdajanja zdravila.

2. Merila ter pravila za postopek, opisan v Poglavju 3, z izjemo člena 25, se smiselno nanašajo na poseben, poenostavljen postopek registracije homeopatskih zdravil za uporabo v veterinarski medicini iz odstavka 1, razen glede dokazila o terapevtskem učinku.

3. Dokazilo o terapevtskem učinku ni potrebno za homeopatska zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki so bila registrirana v skladu z odstavkom 1 tega člena, ali kjer je to smiselno, so bili priznani v skladu s členom 16(2).

#### Člen 18

Poseben, poenostavljen postopek za registracijo se lahko nanaša na celo serijo zdravil, ki izhajajo iz iste homeopatske surovine ali surovin. K vlogi je treba priložiti naslednje dokumente, ki dokazujejo zlasti farmacevtsko kakovost in homogenost serij zadevnega zdravila:

- znanstveno ime ali drugo ime iz farmakopeje za homeopatsko surovino ali surovine, skupaj z navedbo različnih načinov dajanja zdravila, farmacevtskih oblik ter stopenj razredčenja, ki naj se registrira,
- dokumentacijo z opisom kako se homeopatska surovina ali surovine pridobiva in kontrolira, ter obrazložitev homeopatske narave na osnovi ustrezne bibliografije; v primeru homeopatskega zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebuje biološke snovi, je potreben opis ukrepov za zagotovitev odsotnosti povzročiteljev bolezni,
- dokumentacija o izdelavi in kontroli za vsako farmacevtsko obliko ter opis metode redčenja in potenciranja,
- dovoljenje za izdelavo zadevnih zdravil,
- kopije registracije ali pridobljenih dovoljenj za ista zdravila v drugih državah članicah,
- enega ali več vzorcev ali osnutkov zunanje ovojnine in primarne ovojnine zdravila, ki naj se registrira,
- podatke o stabilnosti zdravila.

#### Člen 19

1. Homeopatska zdravila za uporabo v veterinarski medicini razen tistih iz člena 17(1), morajo pridobiti dovoljenje v skladu z določili členov 12 do 15 ter poglavja 3.

2. Država članica lahko uvede ali zadrži na svojem ozemlju posebna pravila za farmakološke in toksikološke preskuse ter klinično preskušanje za homeopatska zdravila za uporabo v veterinarski medicini, namenjena hišnim živalim in eksotičnim vrstam, ki niso namenjene za proizvodnjo živil, razen tistih iz člena 17(1), v skladu z načeli in značilnostmi homeopatije, ki se izvajajo v tej državi članici.

V tem primeru mora zadevna država članica obvestiti Komisijo o posebnih veljavnih pravilih.

#### Člen 20

To poglavje se ne uporablja za imunološka homeopatska zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

Določila naslovov VI in VII se morajo upoštevati pri homeopatskih zdravilih za uporabo v veterinarski medicini.

#### POGLAVJE 3

### Postopek za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom

#### Člen 21

1. Države članice morajo uvesti ustrezne ukrepe, da bi zagotovile, da bo postopek za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini končan v 210 dneh od vložitve veljavne vloge.

2. V primeru, da država članica ugotovi, da je vloga za pridobitev dovoljenja za promet z zadevnim zdravilom za uporabo v veterinarski medicini že v obravnavi v drugi državi članici, se lahko zadevna država članica odloči, da opusti podroben pregled vloge zato, da bi počakala na poročilo o oceni zdravila druge države članice v skladu s členom 25(4).

O odločitvi glede opustitve podrobnega pregleda mora država članica obvestiti drugo državo članico ter zadevnega predlagatelja. Kakor hitro se opravi pregled vloge in sprejme odločitev, mora druga država članica posredovati kopijo poročila zadevni državi članici.

#### Člen 22

Če je država članica obveščena v skladu s členom 12(3)(m) o tem, da je druga država članica izdala dovoljenje za promet z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, ki je bil predmet vloge za pridobitev dovoljenja za promet v zadevni državi članici, mora ta država članica nemudoma zaprositi pristojne organe države članice, ki je izdala dovoljenje, da ji pošlje poročilo o oceni zdravila iz člena 25(4).

V roku 90 dni po prejemu poročila o oceni zdravila mora zadevna država članica ali priznati odločitev prve države članice ter sprejeti povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki ga je ta država odobrila, ali pa mora, če meni, da obstaja razlog za domnevo, da bi dovoljenje za promet z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini lahko predstavljalo tveganje za zdravje ljudi ali živali ali okolja, uvesti postopke, kot jih določata člena 33 in 38.

#### Člen 23

Za preverjanje vloge vložene v skladu s členi 12 in 13(1), pristojni organi držav članic:

1. morajo preveriti, ali je vložena dokumentacija, ki podpira vlogo v skladu s členi 12 in 13(1) ter na osnovi izvedenskih poročil iz člena 15(2) in (3), in ali so izpolnjeni pogoji za izdajo dovoljenja za promet z zdravilom;
2. lahko predložijo zdravilo, njegove vhodne snovi in če je treba vmesne spojine ali druge sestavine v preskušanje državnemu laboratoriju ali laboratoriju, ki je bil pooblaščen za ta namen, da bi zagotovili, da so metode preskušanja, ki jih je uporabil izdelovalec in ki so opisane v vloženi dokumentaciji, v skladu s členom 12(3)(i), ustrezne;
3. lahko, če ustreza, zahtevajo od predlagatelja, da pridobi dodatne podatke o postavkah, naštetih v členih 12 in 13(1). Če se pristojni organi odločijo za ta postopek, se časovni okvir, določen v členu 21 začasno odloži, dokler niso dostavljeni zahtevani podatki. Podobno je treba časovne okvire začasno odložiti za čas, ki je dan vlagatelju, da posreduje ustno ali pisno obrazložitev;
4. lahko zahtevajo od predlagatelja, da predloži snovi v količinah, potrebnih, da bi se preverila analitska metoda določanja, ki jo predlaga predlagatelj v skladu s členom 12(3)(h) ter da se jo uporabi kot del rutinskih pregledov za ugotavljanje prisotnosti zaostankov zadevnih zdravil za uporabo v veterinarski medicini.

#### Člen 24

Države članice morajo uvesti vse potrebne ukrepe da:

- (a) pristojni organi zagotovijo, da izdelovalci in uvozniki zdravil za uporabo v veterinarski medicini iz tretjih držav lahko izdelujejo zdravila v skladu s podrobnimi podatki, predloženimi v skladu s členom 12(3)(d), in/ali da lahko izvedejo kontrolne preskuse v skladu z metodami, opisanimi v vloženi dokumentaciji po členu 12(3)(i);
- (b) pristojni organi lahko dovolijo izdelovalcem in uvoznikom zdravil za uporabo v veterinarski medicini iz tretjih držav, kjer okoliščine to opravičujejo, da določeno stopnjo izdelave in/ali določene kontrolne preskuse iz (a), izvajajo tretje osebe; v takih primerih morajo pristojni organi opraviti preverjanje v zadevnih ustanovah.

#### Člen 25

1. Ko je izdano dovoljenje za promet z zdravilom, mora pristojni organ zadevne države članice obvestiti imetnika o povzetku glavnih značilnosti zdravila, kakršnega je odobril.

2. Pristojni organi morajo zagotoviti vse potrebno, da so podatki, podani v povzetku v skladu s tistimi, ki so bile sprejeti, ko je bilo izdano dovoljenje za promet z zdravilom ali naknadno.

3. Pristojni organi morajo posredovati agenciji kopijo dovoljenja skupaj s povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

4. Pristojni organi morajo izdelati poročilo o oceni zdravila ter komentarje o dokumentaciji glede rezultatov analitskih in farmakološko toksikoloških preskusov ter kliničnih preskušanj za zadevno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini. Poročilo o oceni zdravila je treba dopolnjevati, kadar so na voljo novi podatki, kar je pomembno za oceno kakovosti, varnosti ali učinkovitosti zadevnih zdravil za uporabo v veterinarski medicini.

#### Člen 26

1. Dovoljenje za promet z zdravilom lahko zahteva od imetnika, da na vsebniku in/ali zunanji ovojnini in na navodilu za uporabo, če je navodilo zahtevano, navede še druge podrobne podatke, potrebne za varnost ali varovanje zdravja, vključno z morebitnimi posebnimi previdnostnimi ukrepi glede uporabe ter druga opozorila, ki so rezultat kliničnih in farmakoloških preskusov, ki jih določata člena 12(3)(j) in 13(1), ali so rezultat izkušnje, pridobljene med uporabo zdravila za uporabo v veterinarski medicini, potem ko je že bilo v prometu.

2. Dovoljenje lahko zahteva tudi vključitev sledljive snovi v zdravilo za uporabo v veterinarski medicini.

3. V izjemnih okoliščinah ter po posvetu s predlagateljem, se sme izdati dovoljenje pod določenimi posebnimi pogoji ter pod pogoji letnih ocen, kar vključuje:

- izvajanje nadaljnjih študij po tem, ko je bilo dovoljenje že izdano,
- obveščanje o škodljivih učinkih zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

Te izjemne odločitve je možno sprejeti le zaradi objektivnih in preverljivih razlogov.

#### Člen 27

1. Potem, ko je že bilo izdano dovoljenje za promet z zdravilom, mora imetnik, glede metod izdelave ter kontrolnih metod, ki jih določa člen 12(3)(d) ter (i), upoštevati dosežke na področju znanosti in tehnologije ter uvesti morebitne spremembe, ki so potrebne, da bi omogočile izdelavo in preverjanje zdravila s splošno veljavnimi znanstvenimi metodami.

Te spremembe morajo odobriti pristojni organi zadevne države članice.

2. Na zahtevo pristojnih organov mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom revidirati analitske metode določanja, ki jo določa člen 12(3)(h) ter predlagati morebitne spremembe, potrebne zaradi napredka znanosti in tehnologije.

3. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora nemudoma obvestiti pristojne organe o vsakršni novi informaciji, ki bi lahko zahtevala spremembo podrobnih podatkov ter dokumentov, določenih v členih 12 in 13(1), ali sprejetega povzetka glavnih značilnosti zdravila. Še posebno mora imetnik nemudoma obvestiti pristojne organe o prepovedi ali omejitvi, ki jo lahko izreče pristojni organi katere koli države, v kateri so zdravila za uporabo v veterinarski medicini v prometu ter o resnih, nepričakovanih škodljivih učinkih, do katerih je prišlo pri zadevnih živalih ali pri ljudeh.

4. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zbirati podatke o vseh opaženih škodljivih učinkih pri živalih ali ljudeh. Tako zbrani podatki se morajo hraniti najmanj pet let in morajo biti dostopni pristojnim organom na njihovo zahtevo.

5. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora takoj obvestiti pristojne organe o vseh morebitnih spremembah, ki jih name-rava narediti, glede na dovoljenje, v ostalih podrobnih podatkih in dokumentaciji iz člena 12 in 13(1).

#### Člen 28

Dovoljenje velja pet let in ga je treba podaljšati vsakih pet let z vlogo, ki jo mora imetnik dovoljenja vložiti najmanj tri mesece pred datumom izteka in potem, ko se preveri dokumentacija, ki dopolnjuje prehodno predložene podatke.

#### Člen 29

Izdaja dovoljenja ne sme zmanjšati splošne pravne odgovornosti izdelovalca in, kjer je to ustrezno, imetnika dovoljenja.

#### Člen 30

Izdaja dovoljenja za promet z zdravilom se zavrne, če se s preverjanjem dokumentacije ter podrobnih podatkov, navedenih v členih 12 in 13(1) ugotovi, da:

- je zdravilo za uporabo v veterinarski medicini škodljivo pod pogoji uporabe, ki so bili določeni v času vložitve vloge za pridobitev dovoljenja; ali
- nima nobenega terapevtskega učinka ali pa predlagatelj ni predložil zadostnih dokazov za tak učinek za živalsko vrsto, ki bo zdravljena; ali
- kakovostna in količinska sestava ni enaka deklarirani; ali

- karenca, ki jo priporoča predlagatelj, ni dovolj dolga, da bi zagotovila, da živila, pridobljena iz zdravljenih živali ne bodo vsebovala zaostankov, ki bi lahko predstavljali tveganje za zdravje potrošnika, ali pa ni dovolj utemeljena; ali
- se zdravilo za uporabo v veterinarski medicini daje v promet za uporabo, ki je prepovedana z določili Skupnosti.

Vendar pa, odvisno od pravil Skupnosti, lahko pristojni organi zavrnejo izdajo dovoljenja za promet z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, če je to potrebno za zavarovanje javnega zdravja, potrošnikov ali zdravje živali.

Izdaja dovoljenja se prav tako lahko zavrne, če vložena dokumentacija, predložena pristojnim organom, ni v skladu z določili členov 12, 13(1) in 15.

### POGLAVJE 4

#### Medsebojno priznavanje dovoljenj za promet z zdravili

##### Člen 31

1. Da bi se omogočilo sprejemanje enotnih odločitev držav članic glede dovoljenja za promet z zdravili za uporabo v veterinarski medicini na podlagi znanstvenih meril o kakovosti, varnosti in učinkovitosti, in da bi s tem dosegli prost pretok zdravil za uporabo v veterinarski medicini znotraj skupnosti, se ustanovi Odbor za veterinarska zdravila, v nadaljnjem besedilu „odbor“. Odbor je del agencije.

2. Poleg ostalih odgovornosti, ki mu jih nalaga zakon Skupnosti, mora odbor preučiti vsa vprašanja z zvezi z izdajo, spremembo, preklicem veljavnosti ali ukinitvijo dovoljenja za promet z zdravilom, ki so odboru predložena v skladu z določili te direktive. Odbor mora prav tako preučiti vsa vprašanja, ki zadevajo preskušanje zdravil za uporabo v veterinarski medicini.

3. Odbor sprejme svoj poslovnik.

##### Člen 32

1. Pred vložitvijo vloge za medsebojno priznavanje dovoljenja za promet z zdravilom, mora imetnik dovoljenja obvestiti državo članico, ki mu je izdala dovoljenje, na katerem temelji vloga (v nadaljnjem besedilu: referenčna država članica), da namerava vložiti vlogo v skladu s to direktivo in jo mora obvestiti o morebitnih dodatkih k osnovni dokumentaciji; ta država članica lahko zahteva od predlagatelja, da ji predloži podrobne podatke ter potrebno dokumentacijo, s pomočjo katere je možno preveriti, da sta obe dokumentaciji identični.

Poleg tega mora imetnik dovoljenja zaprositi referenčno državo članico, ki je izdala prvo dovoljenje, da pripravi poročilo o oceni zdravila za zadevno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini,

ali če je to potrebno, da ga dopolni. Ta država članica ga mora pripraviti v roku 90 dni po prejemu zahtevka.

Istočasno, ko je vloga vložena v skladu z odstavkom 2, mora referenčna država članica, ki je izdala prvo dovoljenje, poslati poročilo o oceni zdravila zadevni državi članici ali državam članicam.

2. Da bi se priznalo dovoljenja za promet z zdravilom, ki ga je izdala država članica, v eni ali več državah članicah po postopku, ki ga določa to poglavje mora imetnik dovoljenja vložiti vlogo pri pristojnemu organu države članice ali zadevnih državah članicah skupaj z informacijami in podrobnimi podatki iz členov 12, 13(1), 14 in 25. Imetnik mora izjaviti, da je dokumentacija identična tisti, ki jo je sprejela referenčna država članica, ali pa mora opisati vse dodatke ali spremembe, ki jih dokumentacija vsebuje. V slednjem primeru mora imetnik potrditi, da je v skladu s členom 14 predlagani povzetek glavnih značilnosti zdravila identičen tistemu, ki ga je sprejela referenčna država članica v skladu s členom 25. Poleg tega mora imetnik potrditi, da je dokumentacija, ki je bila vložena kot del postopka, identična.

3. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora poslati vlogo agenciji, jo obvestiti o zadevnih državah članicah ter o datumih vloge za pridobitev dovoljenja ter ji poslati kopijo dovoljenja za promet z zdravilom, ki ga je izdala referenčna država članica. Prav tako mora imetnik poslati agenciji kopije dovoljenj, ki so jih za zadevno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini izdale druge države članice ter navesti, ali je morebiti kaka vloga za pridobitev dovoljenja trenutno v postopku v kateri od držav članic.

4. Razen v izjemnem primeru, predvidenem v členu 33(1), mora vsaka država članica priznati dovoljenje za promet z zdravilom, ki ga je izdala referenčna država članica v roku 90 dni od prejema vloge in poročila o oceni zdravila. Obvestiti mora referenčno državo članico, ostale države članice, ki jih vloga zadeva, agencijo in imetnika o izdaji dovoljenja za promet z zdravilom.

### Člen 33

1. Če država članica meni, da obstaja dvom, da bi lahko izdaja dovoljenja za promet z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini predstavljala tveganje za zdravje človeka ali živali ali za okolje, mora nemudoma o tem obvestiti predlagatelja, referenčno državo članico, ostale države članice, ki jih taka vloga zadeva ter agencijo. Država članica mora navesti podrobne razloge ter nakažati ukrepe, ki bi bili potrebni za odpravo napake v vlogi.

2. Vse zadevne države članice morajo po svojih najboljših močeh doseči soglasje o potrebnih ukrepih v zvezi z vlogo. Predlagatelju morajo omogočiti, da poda svoje mnenje ustno ali pisno. Vendar pa, če države članice ne dosežejo soglasja v roku iz člena 32(4),

morajo nemudoma odstopiti zadevo agenciji, da se vlogo preda odboru v postopek, določen v členu 36.

3. Znotraj roka iz člena 32(4), morajo zadevne države članice odboru podrobno navesti zadevo, glede katere niso mogle doseči soglasja ter razloge za to. Predlagatelj mora prejeti kopijo teh podatkov.

4. Takoj ko je predlagatelj obveščen, da je bila zadeva predana odboru, mora odboru nemudoma poslati kopijo podatkov ter ostale podrobne podatke iz člena 32(2).

### Člen 34

V primeru, da je bilo vloženih več vlog za pridobitev dovoljenj za promet z določenim zdravilom za uporabo v veterinarski medicini v skladu s členom 12, 13(1) in 14 in če so države članice sprejele različne odločitve glede izdaje dovoljenja za promet z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, ali preklica dovoljenja ali ukinitve dovoljenja, lahko država članica, ali Komisija, ali imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predloži zadevo odboru za obravnavo po postopku, določenem v členu 36.

Zadevna država članica, imetnik dovoljenja, ali Komisija morajo jasno navesti vprašanje, ki ga naslavljajo odboru v obravnavo ter če je to ustrezno, obvestiti poprej imenovanega imetnika.

Države članice ter imetnik dovoljenja za promet z zdravilom morajo predložiti odboru vse podatke, ki jih imajo na voljo o zadevnem vprašanju.

### Člen 35

Države članice ali odbor, ali predlagatelj ali pa imetnik dovoljenja za promet z zdravilom lahko v določenih primerih, kjer za to obstaja interes Skupnosti, predajo zadevo odboru za obravnavo po postopku, določenem v členu 36, preden je sprejeta odločitev o vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, ali preklica dovoljenja ali o ukinitvi dovoljenja, ali katera koli druga sprememba pogojev glede dovoljenja za promet z zdravilom, ki se izkaže kot nujna, še posebno ob upoštevanju podatkov, pridobljenih v skladu z naslovom VII.

Zadevne države članice ali Komisija morajo jasno opredeliti vprašanje, predano v obravnavo odboru in morajo o tem obvestiti imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Države članice in imetnik dovoljenja morajo odboru predati vse razpoložljive podatke, ki se nanašajo na zadevo.



## Člen 36

1. Kadar se sklicuje na postopek, opisan v tem členu, mora odbor obravnavati zadevo ter izdati obrazloženo mnenje v roku 90 dni od datuma, ko mu je bila zadeva predana.

Vendar pa se lahko v primerih, ko so bile zadeve odboru predane v skladu s členoma 34 in 35, ta doba podaljša za 90 dni.

V nujnih primerih, če tako predlaga predsednik, se lahko odbor odloči za krajši rok.

2. Za obravnavo zadeve lahko odbor imenuje enega svojih članov, da prevzame vlogo poročevalca. Prav tako lahko odbor imenuje posamezne strokovnjake za svetovanje glede specifičnih vprašanj. Pri imenovanju izvedencev mora odbor opredeliti njihove naloge ter določiti časovni okvir za izvedbo nalog.

3. V zadevah iz členov 33 in 34, mora odbor pred izdajo mnenja imetniku dovoljenja za promet z zdravilom omogočiti, da poda ustno ali pisno izjavo.

V primeru iz člena 35, se lahko od imetnika dovoljenja za promet z zdravilom zahteva, da poda svoje mnenje ustno ali v pisni obliki.

Če se odboru zdi potrebno, lahko povabi katero koli drugo osebo, da pred odborom poda podatke za razjasnitev zadeve.

Odbor lahko odloži rok iz prvega odstavka zato, da bi imetnik dovoljenja za promet z zdravilom lahko pripravil obrazložitev.

4. Agencija mora nemudoma obvestiti imetnika dovoljenja za promet z zdravilom v primeru, če je mnenje odbora da:

- vloga ne ustreza merilom za pridobitev dovoljenja, ali
- je treba povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki ga v skladu s členom 14 predlaga predlagatelj dopolniti, ali
- je treba izdati dovoljenje ob upoštevanju pogojev, ki se zdijo bistveni za varno in učinkovito uporabo zdravila za uporabo v veterinarski medicini, vključno s farmakovigilanco, ali
- je treba dovoljenju za promet z zdravilom preklicati veljavnost, ga spremeniti ali ukiniti.

V roku 15 dni od prejema mnenja lahko imetnik v pisni obliki obvesti agencijo, da namerava vložiti pritožbo. V tem primeru mora 60 dni od prejema mnenja sporočiti agenciji podrobne razloge za pritožbo. Odbor mora v roku 60 dni po prejemu

razlogov za pritožbo ugotoviti, ali je treba mnenje revidirati in mora sklepe, sprejete na pritožbo, priložiti k poročilu o oceni zdravila iz odstavka 5.

5. V roku 30 dni od sprejema mnenja, mora agencija poslati končno mnenje odbora državam članicam, Komisiji ter imetniku dovoljenja za promet z zdravilom, skupaj s poročilom, ki vsebuje opis ocene zdravila za uporabo v veterinarski medicini ter z obrazložitvijo svojih sklepov.

V primeru, da je bilo mnenje v prid izdaji ali vzdrževanju dovoljenja za promet z zdravila za uporabo v veterinarski medicini, morajo biti k mnenju priloženi naslednji dokumenti:

- (a) osnutek povzetka glavnih značilnosti zdravila, kakor je opredeljeno v členu 14; po potrebi bo ta odražal razlike v veterinarskih pogojih, ki veljajo v državah članicah;
- (b) katere koli pogoje, ki bi lahko imeli vpliv na dovoljenje v smislu odstavka 4.

## Člen 37

V roku 30 dni od prejema mnenja, mora Komisija pripraviti osnutek odločbe v zvezi z vlogo, upoštevajoč zakonodajo Skupnosti.

Če osnutek odločbe predvideva izdajo dovoljenja za promet z zdravilom, je treba priložiti dokumente iz člena 36(5)(2), (a) in (b).

V izjemnem primeru, da osnutek odločbe ni v skladu z mnenjem agencije, mora Komisija priložiti podrobno obrazložitev za razlike.

Osnutek odločbe je treba poslati državam članicam ter predlagatelju.

## Člen 38

1. Končna odločba o vlogi mora biti sprejeta v skladu s postopkom iz člena 89(2).

2. Poslovnik Stalnega odbora, ustanovljenega s členom 89(1), mora biti prilagojen nalogam, ki so mu naložene v skladu s tem poglavjem.

Te prilagoditve morajo vključevati naslednje:

- z izjemo primerov iz tretjega odstavka člena 37, mora biti mnenje Stalnega odbora v pisni obliki,

- vsaka država članica ima na voljo najmanj 28 dni, da v pisni obliki pošlje odboru svoje pripombe na osnutek odločbe Komisije,
- vsaka država članica lahko v pisni obliki, s podrobno obrazložitvijo razlogov, predloži zahtevo, da osnutek odločbe obravnava Stalni odbor.

V primeru, če po mnenju Komisije zapisana opažanja države članice zastavijo nova pomembna vprašanja znanstvene ali tehnične narave, ki niso bila obravnavana v mnenju agencije, mora predsednik začasno prekiniti postopek ter vlogo vrniti agenciji v nadaljnjo obravnavo.

Zahteve, potrebne za izvajanje tega odstavka, mora Komisija sprejeti v skladu s postopkom iz člena 89(2).

3. Odločba, kakor je opredeljena v odstavku 1, mora biti naslovljena na države članice, ki jih ta problem zadeva ter posredovan imetniku dovoljenja za promet z zdravilom. Države članice morajo zaradi uskladitve z odločbo v roku 30 dni po uradnem obvestilu ali izdati dovoljenje ali ga ukiniti, ali po potrebi spremeniti določbe dovoljenja za promet z zdravilom. O tem morajo obvestiti Komisijo in agencijo.

#### Člen 39

1. Vsaka vloga imetnika dovoljenja za promet z zdravilom za spremembo dovoljenja, ki je bilo izdano v skladu z določili tega poglavja, mora biti posredovana vsem državam članicam, ki so predhodno izdale dovoljenje za zadevno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini.

Po posvetu z agencijo mora Komisija sprejeti ustrezne dogovore za preučitev sprememb pogojev dovoljenja za promet z zdravilom.

Dogovori morajo vsebovati sistem notifikacije ali upravne postopke, ki se nanašajo na manjše spremembe ter natančno opredelitev pojma „manjša sprememba“.

Dogovore mora sprejeti Komisija v obliki izvedbenega predpisa v skladu s postopkom iz člena 89(2).

2. V primeru arbitraže, ki je bila naslovljena na Komisijo, se mora za spremembe dovoljenja za promet z zdravilom analogno uporabiti postopek, določen v členih 36, 37 in 38.

#### Člen 40

1. Če država članica meni, da je treba spremeniti pogoje dovoljenja za promet z zdravilom, izdanega v skladu z določili tega poglavja, ali pa da sta potrebna preklic ali ukinitve dovoljenja zaradi zavarovanja zdravja človeka ali živali ali okolja, mora

zadevna država članica zadevo nemudoma predati agenciji v obravnavo po postopku, določenem v členih 36, 37 ter 38.

2. Brez poseganja v določila člena 35, lahko v izjemnih primerih, kjer so potrebni nujna ukrepi za zavarovanje zdravja človeka ali živali ali okolja, in dokler ni sprejeta dokončna odločitev, država članica na svojem območju začasno ustavi promet in uporabo zadevnih zdravil za uporabo v veterinarski medicini. O razlogih za te ukrepe mora obvestiti Komisijo ter ostale države članice najpozneje naslednji delovni dan.

#### Člen 41

Člena 39 in 40 se smiselno uporabljata za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, za katera so države članice izdale dovoljenje na podlagi mnenja odbora podanega pred 1. januarjem 1995 v skladu s členom 4 direktive 87/22/EGS.

#### Člen 42

1. Agencija mora izdati letno poročilo o izvajanju postopkov, določeno v tem poglavju, in ga posredovati v vednost Evropskemu parlamentu ter Svetu.

2. Do 1. januarja 2001 mora Komisija objaviti podrobno oceno o izvajanju postopkov, določenih v tem poglavju, in predlagati spremembe, potrebne za izboljšanje postopkov.

Svet mora pod pogoji, predvidenimi v Pogodbi, o predlogu Komisije odločiti v enem letu po predložitvi predloga.

#### Člen 43

Določila členov 31 do 38 se ne uporabljajo za homeopatska zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz člena 19(2).

### NASLOV IV

### IZDELAVA IN UVOZ

#### Člen 44

1. Države članice morajo sprejeti vse ustrezne ukrepe da bi zagotovile, da se zdravila za uporabo v veterinarski medicini na njihovem ozemlju izdelujejo le na podlagi dovoljenja. Podobno, se dovoljenje za izdelavo zahteva tudi za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, namenjena za izvoz.

2. Dovoljenje iz odstavka 1, se zahteva za celoten in del postopka izdelave ter za različne postopke delitve zdravila na manjše enote, pakiranja ali opremljanja zdravila.

Vendar pa tako dovoljenje ni potrebno za pripravo, delitev zdravila na manjše enote, spremembe v pakiranju ali opremljanju zdravil v primeru, ko se te postopke izključno za promet na drobno izvajajo farmacevti v lekarnah ali osebe, ki so v državah članicah pooblaščenice za izvajanje takih postopkov.

3. Dovoljenje iz odstavka 1 se prav tako zahteva za uvoz iz tretjih držav v državo članico; pri takem uvozu je treba uporabiti ta naslov ter člen 83 na isti način kot pri izdelavi.

Države članice morajo sprejeti ustrezne ukrepe, da zagotovijo, da bo zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki so vnesena na njihovo ozemlje iz tretje države in ki so namenjena drugi državi članici, spremljala kopija dovoljenja iz prvega odstavka.

#### Člen 45

Za pridobitev dovoljenja za izdelavo mora predlagatelj zadostiti najmanj naslednjim zahtevam:

- (a) specificirati mora zdravila za uporabo v veterinarski medicini ter farmacevtske oblike, ki se bodo izdelovale ali uvažale ter tudi mesto, kjer naj bi se izdelovale in/ali kontrolirale;
- (b) za izdelavo ali uvoz zgoraj navedenega morajo imeti na razpolago primerne in zadostne prostore, tehnično opremo ter kontrolne zmogljivosti, ki so v skladu s pravnimi zahtevami, ki jih je zadevna država članica predpisala za izdelavo in nadzor ter za shranjevanje zdravil v skladu s členom 24;
- (c) na voljo mora imeti z najmanj eno, v smislu člena 52 usposobljeno osebo.

Predlagatelj mora v vlogi podati podrobne podatke, s katerimi dokaže, da ustreza zgoraj navedenim zahtevam.

#### Člen 46

1. Pristojni organ države članice ne sme izdati dovoljenja za izdelavo vse dokler predstavniki pristojnega organa ne opravijo pregleda, s katerim se ugotavlja točnost podrobnih posredovanih podatkov iz člena 45.

2. Da bi zagotovili, da so zahteve iz člena 45 izpolnjene, se lahko izda dovoljenje pod pogojem, da so izpolnjene določene naložene obveznosti, bodisi ob izdaji dovoljenja ali pa pozneje.

3. Dovoljenje se sme nanašati samo na poslovne prostore, ki so specificirani v vlogi ter na zdravila za uporabo v veterinarski medicini ter farmacevtske oblike, ki so opredeljena v vlogi.

#### Člen 47

Države članice morajo sprejeti ustrezne ukrepe, da bi zagotovile, da čas, potreben za postopek za izdajo dovoljenja ne preseže 90 dni od dneva, ko je pristojni organ prejel vlogo.

#### Člen 48

Če imetnik dovoljenja za izdelavo zahteva spremembo katere koli podrobnosti iz (a) in (b) prvega odstavka člena 45 čas za postopek, ki se nanaša na to vlogo, ne sme biti daljši od 30 dni. V izjemnih primerih se lahko ta doba podaljša na 90 dni.

#### Člen 49

Pristojni organ države članice lahko zahteva od predlagatelja nadaljnje podatke, tako glede podrobnih podatkov v skladu s členom 45, kakor glede usposobljene osebe iz člena 52; v primeru, da zadevni pristojni organ uveljavi to pravico, se lahko roki iz členov 47 in 48 začasno prekinejo, dokler se ne pridobijo zahtevani dodatni podatki.

#### Člen 50

Imetnik dovoljenja za izdelavo mora izpolnjevati najmanj:

- (a) da ima na voljo storitve osebja v skladu s pravnimi zahtevami v zadevni državi članici za izdelavo in kontrolo;
- (b) da razpolaga z zdravili za uporabo v veterinarski medicini z dovoljenjem za promet samo v skladu z zakonodajo zadevne države članice;
- (c) da vnaprej obvesti pristojni organ o vseh spremembah, ki jih namerava narediti v zvezi s katero koli podrobnostjo, predloženo v skladu s členom 45; v vsakem primeru mora biti pristojni organ takoj obveščen o nepričakovani zamenjavi usposobljene osebe iz člena 52;
- (d) da dovoli predstavnikom pristojnega organa zadevne države članice vstop v prostore ob katerem koli času;
- (e) da omogoči, da lahko usposobljena oseba iz člena 52, opravlja svoje dolžnosti, posebno da so ji na razpolago vse potrebne zmogljivosti;
- (f) da postopa v skladu z načeli in smernicami dobre proizvodne prakse za zdravila, ki jih nalaga zakonodaja Skupnosti;
- (g) da hrani podrobne evidence o vseh zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki jih dobavlja, vključno z vzorci, v skladu z zakoni držav, kamor so pošiljke namenjene. V zvezi z vsako transakcijo, ne glede na to ali je bila narejena z namenom plačila, je treba voditi evidence, ki vsebujejo najmanj naslednje podatke:

— datum,

— ime zdravila za uporabo v veterinarski medicini,

- dobavljena količina,
- ime in naslov prejemnika,
- številka serije

Te evidence morajo biti na voljo za pregled pristojnih organov najmanj tri leta.

#### Člen 51

Načela in smernice dobre proizvodne prakse za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz člena 50(f) se morajo sprejeti v obliki direktive, naslovljene na države članice v skladu s postopkom, opredeljenim v členu 89(2).

Podrobne smernice mora objaviti Komisija ter jih po potrebi revidirati glede na znanstveni in tehnološki napredek.

#### Člen 52

1. Države članice morajo sprejeti potrebne ukrepe da bi zagotovile, da ima imetnik dovoljenja za izdelavo neprestano in trajno na voljo storitve, ki jih opravlja najmanj ena usposobljena oseba, ki izpolnjuje pogoje, določene s členom 53, ter da je še posebej odgovorna za izvajanje nalog, opredeljenih v členu 55.

2. Če imetnik osebno izpolnjuje pogoje, določene v členu 53, lahko sam prevzame odgovornost iz odstavka 1.

#### Člen 53

1. Države članice morajo zagotoviti, da usposobljena oseba iz člena 52 izpolnjuje minimalne pogoje usposobljenosti, določene v odstavkih 2 in 3.

2. Usposobljena oseba mora imeti diplomu, spričevalo, ali kak drug dokaz o formalni izobrazbi, pridobljeni po zaključku univerzitetnega študija, ali opravljen tečaj, ki ga zadevna država članica prizna za enakovrednega in ki obsega najmanj štiri leta teoretičnega in praktičnega študija v eni od naslednjih znanstvenih disciplin: farmacija, medicina, veterina, kemija, farmacevtska kemija in tehnologija, biologija.

Vendar pa sme biti najkrajši čas univerzitetnega izobraževalnega programa tri leta in pol, če temu sledi obdobje teoretičnega in praktičnega usposabljanja v trajanju najmanj enega leta ter vključuje šest-mesečno usposabljanje v javni lekarni, ki mu sledi še izpit na univerzitetni stopnji.

V primeru, da v državi članici obstajata dva univerzitetna ali priznana enakovredna izobraževalna programa in če eden od teh traja štiri leta ter drugi tri leta, se šteje, da so z diplomu, spričevalom ali drugimi dokazi o formalni izobrazbi, ki se podeljujejo ob zaključku triletnega univerzitetnega programa ali priznanega

enakovrednega programa, izpolnjeni pogoji glede trajanja iz prvega pododstavka, če se diplome, spričevala ali ostali dokazi o formalni izobrazbi, ki se podeljujejo ob zaključku obeh študijskih programov v zadevni državi članici priznavajo kot enakovredni.

Študijski program mora vsebovati teoretični in praktični pouk, ki vsebuje najmanj naslednje osnovne predmete:

- eksperimentalna fizika
- splošna in anorganska kemija
- organska kemija
- analitska kemija
- farmacevtska kemija, vključno z analizo zdravil,
- splošna in aplikativna biokemija (medicinska),
- fiziologija
- mikrobiologija,
- farmakologija,
- farmacevtska tehnologija,
- toksikologija
- farmakognozija (študij sestave in učinkov aktivnih principov naravnih snovi rastlinskega in živalskega izvora).

Pouk teh predmetov mora biti primerno uravnovešen, da bi zadevna oseba lahko izpolnila pogoje, opredeljene v členu 55.

Če nekatere diplome, spričevala ali drugi dokazi o formalni izobrazbi, navedene v tem odstavku, ne izpolnjujejo zgoraj navedenih meril, mora pristojni organ države članice zagotoviti, da zadevna oseba priskrbi dokaze, da ima, v zvezi s predmeti, znanje, ki je potrebno za izdelavo ter kontrolo zdravil za uporabo v veterinarski medicini.

3. Usposobljena oseba si mora v enem ali več podjetjih, ki imajo dovoljenje za izdelavo najmanj dve leti pridobivati praktične izkušnje na področju analize kakovosti zdravil, količinske analize zdravilnih učinkovin ter preskušanja in preverjanja, ki je potrebno za zagotovitev kakovosti zdravil za uporabo v veterinarski medicini.

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

#### Člen 54

1. Oseba, ki se v državi članici ukvarja z dejavnostmi osebe iz člena 52 na dan, ko je začela veljati Direktiva 81/851/EGS, mora

biti upravičena do nadaljevanja tovrstnih aktivnosti v zadevni državi ne da bi izpolnjevala določbe člena 53.

2. Imetnik diplome, spričevala ali drugega dokaza o formalni izobrazbi, ki mu je bila podeljena po končanem univerzitetnem študiju - ali programu, ki ga kot enakovrednega priznava država članica - v znanstveni disciplini, ki dovoljuje, da se oseba ukvarja z dejavnostmi osebe iz člena 52 v skladu z zakonodajo tiste države lahko - v primeru, da se je program začel pred 9. oktobrom 1981 - se šteje za usposobljenega za opravljanje nalog osebe iz člena 52 v tisti državi pod pogojem, da se je oseba že najmanj dve leti pred 9. oktobrom 1991 v enem ali več podjetjih z dovoljenjem za izdelavo ukvarjala z naslednjimi dejavnostmi; nadzorom izdelave in/ali kakovostnimi in količinskimi analizami zdravilnih učinkovin in potrebnim preskušanjem ter preverjanjem, pod neposrednim strokovnim nadzorom osebe iz člena 52, da se zagotovi kakovosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

Če si je zadevna oseba pridobila praktične izkušnje iz prvega pododstavka pred 9. oktobrom 1971, mora še pred pričetkom ukvarjanja s takimi dejavnostmi pridobiti dodatne enoletne praktične izkušnje v skladu s pogoji iz prvega pododstavka.

#### Člen 55

1. Države članice morajo uvesti ustrezne ukrepe, da bi zagotovile, da bo usposobljena oseba iz člena 52, brez poseganja v odnose z imetnikom dovoljenja za proizvodnjo, odgovorna v okviru postopkov iz člena 56, da:

- (a) je v primeru zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki se izdeluje v zadevni državi članici, vsaka serija proizvedena ter kontrolirana v skladu z zakonom, veljavnim v tej državi članici in v skladu z zahtevami, ki jih nalaga dovoljenje za promet z zdravilom;
- (b) se v primeru zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki izhaja iz tretjih držav, za vsako uvoženo serijo v državi uvoznici opravi popolna analiza kakovosti, količinska analiza najmanj vseh zdravilnih učinkovin ter vsi ostali preskusi in preverjanja, potrebna za zagotovitev kakovosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini v skladu z zahtevami dovoljenja za promet z zdravilom.

Za serije zdravil za uporabo v veterinarski medicini, za katere so bile opravljene take kontrole v državi članici, ni treba opraviti zgoraj navedenih kontrol v primeru, da so bile dane v promet v drugi državi članici, in če jih spremljajo poročila o kontroli, ki jih je podpisala usposobljena oseba.

2. V primeru, da se zdravila za uporabo v veterinarski medicini uvažajo iz tretje države, kjer so bili narejeni ustrezni dogovori med Skupnostjo in državo izvoznico glede zagotavljanja, da

izdelovalec zdravila za uporabo v veterinarski medicini upošteva standarde dobre proizvodne prakse, ki morajo biti najmanj enakovredni tistim, ki jih določa Skupnost in glede zagotavljanja, da so bile kontrole iz točke (b) prvega pododstavka prvega odstavka, opravljene v državi izvoznici, je lahko usposobljena oseba oproščena odgovornosti za izvajanje tovrstnih kontrol.

3. V vseh primerih, še posebno kjer se zdravilo za uporabo v veterinarski medicini sprošča v promet, mora usposobljena oseba v registru ali v enakovrednem dokumentu, zagotovljenem za ta namen potrditi, da vsaka proizvodna serija zadošča določilom tega člena; opredeljeni register ali enakovredni dokument je treba dopolnjevati hkrati s potekom obratovanja in mora biti na voljo predstavnikom pristojnega organa za dobo, ki je opredeljena z določili zadevne države, in v vsakem primeru najmanj za dobo pet let.

#### Člen 56

Države članice morajo zagotoviti, da bodo obveznosti usposobljene osebe iz člena 52 izpolnjene, bodisi s pomočjo ustreznih upravnih ukrepov, ali pa z uveljavitvijo profesionalnega kodeksa ravnanja za te osebe.

Države članice lahko določijo začasno odpustitev take osebe v primeru, če so začeli veljati upravni ali disciplinski ukrepi proti njej zaradi neizpolnjevanja svojih dolžnosti.

#### Člen 57

Določila tega naslova se uporabljajo za homeopatska zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

#### NASLOV V

#### OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

#### Člen 58

1. Spodaj navedeni podatki, ki morajo biti v skladu s podrobnimi podatki in z dokumentacijo, predloženo v skladu s členoma 12 in 13(1) in ki jih morajo odobriti pristojni organi, morajo biti napisani z jasnimi črkami na vsebnikih in zunanji ovojnini zdravil:

- (a) ime zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki je lahko izmišljeno ime ali nelastniško ime, ki ga spremlja blagovna znamka ali ime izdelovalca, ali znanstveno ime ali formula, z ali brez blagovne znamke ali imena izdelovalca.

V primeru, če je ime zdravila izmišljeno ime, in zdravilo vsebuje le eno zdravilno učinkovino in, mora to ime spremljati z jasnimi črkami izpisano mednarodno nelastniško ime, ki ga priporoča Svetovna zdravstvena organizacija, če to ime bodisi obstaja, ali če tako ime ne obstaja, običajno nelastniško ime;



- (b) Kakovostna in količinska navedba zdravilnih učinkovin, izraženih na enoto odmerka, ali glede na način dajanja za določen volumen ali maso, z mednarodnimi nelastniškimi imeni, ki jih priporoča Svetovna zdravstvena organizacija če taka imena obstajajo, ali če taka imena ne obstajajo, z običajnimi nelastniškimi imeni;
- (c) Izdelovalčeva serijska številka;
- (d) Številka dovoljenja za promet z zdravilom;
- (e) Ime ali naziv podjetja ter stalni naslov ali registrirani kraj poslovanja imetnika dovoljena za promet z zdravilom ter izdelovalca, če je le ta različen;
- (f) Vrste živali, za katere je zdravilo za uporabo v veterinarski medicini namenjeno; način dajanja zdravila;
- (g) Karenca, tudi če je nična, v primeru zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki se dajejo živalim za proizvodnjo živil;
- (h) Rok uporabnosti, izražen v preprostem jeziku;
- (i) Previdnost pri shranjevanju, če je to potrebno;
- (j) Posebni varnostni ukrepi pri odstranjevanju neporabljenih zdravil ali odpadnih snovi iz zdravil, če obstajajo;
- (k) Zahtevani podrobni podatki, ki jih je treba navesti po členu 26(1), če obstajajo;
- (l) Besede „Samo za živali“.

2. Farmacevtsko obliko ter vsebino, izraženo v masi, prostornini ali številu odmerkov, je treba navesti le na zunanji ovojnini.

3. Določila dela 1, A Priloge 1, če zadevajo kakovostno in količinsko sestavo zdravil za uporabo v veterinarski medicini glede zdravilnih učinkovin, se morajo upoštevati pri podrobnih podatkih, predvidenih v odstavku 1(b).

4. Podrobni podatki, navedeni v odstavku 1(f) do (l) morajo biti na zunanji ovojnini in na vsebniku zdravila navedeni v jeziku ali jezikih države, kjer bodo v prometu.

#### Člen 59

1. Kar zadeva ampule, morajo biti podrobni podatki, naštetih v prvem odstavku člena 58(1) podani na zunanji ovojnini. Na vsebnikih so potrebni samo naslednji podatki:

- ime zdravila za uporabo v veterinarski medicini,
- količina zdravilnih učinkovin,
- način dajanja zdravila,

- izdelovalčeva serijska številka,
- rok uporabnosti,
- besede „Samo za živali“.

2. Pri majhnih vsebnikih z enim odmerkom, razen ampul, ki jih je nemogoče opremiti s podrobnimi podatki, navedenimi v odstavku 1, se zahteve iz člena 58(1), (2) in (3) nanašajo le na zunanjo ovojnino.

3. Podrobni podatki, navedeni v tretji in šesti alineji odstavka 1 morajo biti na zunanji ovojnini ter na vsebniku zdravila navedeni v jeziku ali jezikih države, kjer bo zdravilo v prometu.

#### Člen 60

V primeru, ko ni zunanje ovojnine, se morajo podrobni podatki, ki bi sicer morali biti na tej ovojnini, v skladu s členoma 58 in 59, navesti na vsebniku.

#### Člen 61

1. Navodilo za uporabo v ovojnini zdravila za uporabo v veterinarski medicini je obvezno, razen v primeru, ko je možno vse zahtevane podatke iz tega člena navesti na vsebniku in zunanji ovojnini. Države članice morajo uvesti ukrepe, da se navodilo za uporabo nanaša le na zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, h kateremu je priloženo. Navodilo za uporabo mora biti napisano v uradnem jeziku ali jezikih države članice, kjer bo zdravilo v prometu.

2. Navodilo za uporabo mora vsebovati najmanj spodaj naštetih podatke, ki se ujemajo s podrobnimi podatki in dokumentacijo, predloženo v skladu s členoma 12 in 13(1) in ga mora odobriti pristojni organi:

- (a) ime in naziv podjetja ter stalni naslov ali registrirani naslov poslovanja imetnika dovoljenja za promet z izdelkom in izdelovalca, če je le-ta različen;
- (b) ime zdravila za uporabo v veterinarski medicini ter kakovostna in količinska navedba zdravilnih učinkovin;

Mednarodna nelastniška imena, ki jih priporoča Svetovna zdravstvena organizacija se morajo uporabljati kjer koli obstajajo;

- (c) terapevtske indikacije;
- (d) kontraindikacije ter škodljivi učinki če so ti podatki potrebni za uporabo zdravila za uporabo v veterinarski medicini;

- (e) vrste živali, za katere je zdravilo za uporabo v veterinarski medicini namenjeno, odmerki za vsako vrsto, način dajanja zdravila ter nasvet za pravilno uporabo, če je to potrebno;
- (f) karenca, tudi če je nična, če gre za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki se daje živalim za proizvodnjo živil;
- (g) previdnostni ukrepi pri shranjevanju, če ti obstajajo;
- (h) podrobni podatki, ki jih je treba označiti v skladu s členom 26(1), če ti obstajajo;
- (i) posebni varnostni ukrepi pri odstranjevanju neporabljenih zdravil ali odpadnih snovi iz zdravil, če le-ti obstajajo.

3. Podatki iz odstavka 2 morajo biti napisani v jeziku ali jezikih države, v kateri bo zdravilo v prometu. Ostale podatke je treba jasno ločiti od teh podatkov.

#### Člen 62

V primeru, da se določila iz tega naslova ne upoštevajo in če je bila o tem zadevna oseba uradno obveščena, lahko pristojni organi držav članic začasno ukinejo ali preklicajo dovoljenje za promet z zdravilom.

#### Člen 63

Določila tega naslova se ne nanašajo na zahteve držav članic v pogledu pogojev dobave za javni trg, označevanja cen na zdravilih za uporabo v veterinarski medicini in pravice industrijske lastnine.

#### Člen 64

1. Brez poseganja v odstavek 2, morajo biti homeopatska zdravila za uporabo v veterinarski medicini označena v skladu s določili tega naslova, na nalepki pa morajo biti jasno vidne besede „homeopatsko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini“.

2. Poleg jasno navedenih besed „homeopatsko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini brez odobrenih terapevtske indikacije“, morajo biti na nalepki in, kjer je to primerno, tudi v navodilu za uporabo homeopatskega zdravila za uporabo v veterinarski medicini, navedenega v členu 17(1), navedeni samo naslednji podatki in nobeni drugi podatki:

- znanstveno ime homeopatske surovine ali surovin, stopnja razredčitve, z uporabo simbolov iz farmakopeje v skladu s točko 8 iz člena 1,
- ime in naslov imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, in kjer je to primerno, izdelovalca,

- način uporabe zdravila ter po potrebi način dajanja zdravila,
- jasno označen rok uporabnosti (mesec, leto),
- farmacevtska oblika,
- vsebina pakiranja, ki je v prodaji,
- posebni previdnostni ukrepi za shranjevanje, če le-ti obstajajo,
- ciljne živalske vrste,
- posebno opozorilo, če je za zdravilo to potrebno,
- izdelovalčeva številka serije,
- registracijska številka.

#### NASLOV VI

### POSEDOVANJE, PROMET NA DEBELO TER IZDAJA ZDRAVIL ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

#### Člen 65

1. Države članice morajo uvesti potrebne ukrepe za zagotovitev, da se promet na debelo z zdravili za uporabo v veterinarski medicini opravlja le na podlagi pridobljenega dovoljenja ter da čas, potreben za postopek izdaje tega dovoljenja, ne presega 90 dni od dneva, ko pristojni organ prejme vlogo.

Države članice lahko iz obsega opredelitve prometa na debelo izvzamejo dobavo manjših količin zdravil za uporabo v veterinarski medicini med enim in drugim trgovcem na debelo.

2. Za pridobitev dovoljenja za promet na debelo mora predlagatelj razpolagati s tehnično usposobljenim osebjem ter imeti primerne in dovolj velike prostore v skladu z zahtevami zadevne države članice za shranjevanje ter ravnanje z zdravili za uporabo v veterinarski medicini.

3. Imetnik dovoljenja za promet na debelo mora hraniti podrobne evidence. Za vsako vhodno ali izhodno transakcijo mora hraniti vsaj naslednje minimalne podatke:

- (a) datum;
- (b) natančen opis zdravila za uporabo v veterinarski medicini;
- (c) izdelovalčevo serijsko številko, rok uporabnosti;
- (d) prejeto ali izdano količino;
- (e) ime in naslov dobavitelja ali prejemnika.

Najmanj enkrat na leto je treba opraviti natančno revizijo in primerjati prejeto in izdano količino zdravil s stanjem, ki je trenutno na zalogi, in vsakršno razliko zabeležiti.

Ti podatki morajo biti na voljo za preglede pristojnih organov za obdobje najmanj treh let.

4. Države članice morajo uvesti ustrezne ukrepe da zagotovijo, da trgovci na debelo lahko dobavljajo zdravila za uporabo v veterinarski medicini samo osebam, ki imajo dovoljenje za promet na drobno v skladu s členom 66, ali drugim osebam, ki jim je z zakonom dovoljeno, da prejemajo zdravila za uporabo v veterinarski medicini od trgovcev na debelo.

#### Člen 66

1. Države članice morajo uvesti ustrezne ukrepe da zagotovijo, da promet na drobno z zdravili za uporabo v veterinarski medicini vodijo osebe, ki jim je v zadevni državi članici z zakonom dovoljeno opravljati tovrstne dejavnosti.

2. Vsaka oseba iz odstavku 1, ki ima dovoljenje za promet na drobno zdravil za uporabo v veterinarski medicini, mora hraniti podrobne evidence za vsako vhodno ali izhodno transakcijo, ki mora vsebovati:

- (a) datum;
- (b) točen opis zdravila za uporabo v veterinarski medicini;
- (c) izdelovalčevo serijsko številko;
- (d) prejeta ali izdana količina;
- (e) ime in naslov dobavitelja ali prejemnika;
- (f) kjer je to potrebno, ime in naslov veterinarja, ki izdaja recept ter kopijo recepta.

Najmanj enkrat letno se mora opraviti podrobna revizija, kjer se dobavljene in izdane količine zdravil za uporabo v veterinarski medicini primerjajo s stanjem, ki je trenutno na zalogi, vsakršno neskladje pa se zabeleži.

Ti podatki morajo biti na voljo za preglede pristojnih organov za obdobje najmanj treh let.

3. Države članice lahko omejijo število zahtev glede podrobnih podatkov iz odstavka 2, vendar je le-te treba vedno upoštevati v primeru, ko gre za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki so namenjena živalim za proizvodnjo živil in ki se izdajajo le na recept ter pri katerih je treba upoštevati karenco.

4. Do januarja 1992 morajo države članice sporočiti Komisiji seznam zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki se izdajajo brez recepta.

Na podlagi medsebojnih dogovorov z državami članicami mora Komisija preučiti, ali je treba predlagati ustrezne ukrepe za sestavo seznama tovrstnih zdravil.

#### Člen 67

Brez poseganja v strožja pravila Skupnosti ali nacionalna pravila, ki se nanašajo na izdajo zdravil za uporabo v veterinarski medicini na recept ter za varovanje zdravja ljudi ali živali, je recept potreben za izdajo zdravil za uporabo v veterinarski medicini za:

- (a) tista zdravila, za katera veljajo zakonske omejitve dobave ali uporabe, kot so:
  - omejitve, ki so posledica izvajanja ustreznih konvencij Združenih narodov o narkotičnih in psihotropnih snoveh,
  - omejitve uporabe zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki so posledica zakonodaje Skupnosti;
- (b) tista zdravila, pri katerih mora veterinar upoštevati previdnostne ukrepe, da se izogne nepotrebnim tveganjem za:
  - ciljne živalske vrste,
  - osebo, ki daje zdravilo živali,
  - potrošnika živil iz tako zdravljenih živali,
  - okolje;
- (c) tista zdravila, ki so namenjena zdravljenju patoloških procesov in ki zahtevajo podrobno predhodno diagnozo, ali katerih uporaba bi lahko ovirala ali vplivala na poznejše diagnostične ali terapevtske ukrepe;
- (d) magistralna zdravila, namenjena živalim.

Poleg tega je recept obvezen za nova zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo zdravilno učinkovino, za katero je izdano dovoljenje za promet veljavno manj kot pet let, razen če glede na podrobne podatke, ki jih predloži predlagatelj, ali na podlagi pridobljenih izkušenj o praktični uporabi zdravila za uporabo v veterinarski medicini pristojni organi ugotovijo, da se za to ne uporablja nobeno od meril iz točk (a) in (d) prvega odstavka.

#### Člen 68

1. Države članice sprejmejo potrebne ukrepe, da lahko zdravila za uporabo v veterinarski medicini ali snovi, ki lahko uporabljajo kot zdravila za uporabo v veterinarski medicini z anabolnimi, protiinfekcijskimi, antiparazitskimi, protivnetnimi, hormonalnimi ali psihotropnimi lastnostmi posedujejo ali imajo pod svojim nadzorom samo osebe, ki so za to pooblaščen z veljavno nacionalno zakonodajo.

2. Države članice morajo voditi register izdelovalcev in trgovcev, ki jim je dovoljeno posedovanje zdravilnih učinkovin, ki se lahko uporabljajo v izdelavi zdravil za uporabo v veterinarski medicini in ki imajo lastnosti iz odstavka 1. Take osebe morajo hraniti

podrobne evidence o vsem poslovanju s snovmi, ki se lahko uporabljajo za izdelavo zdravil za uporabo v veterinarski medicini ter morajo te podatke hraniti za dobo najmanj treh let za potrebe pregledov pooblaščenih organov.

3. Vsakršne spremembe seznama snovi iz odstavka 1 je treba sprejeti v skladu s postopkom iz člena 89(2).

#### Člen 69

Države članice morajo zagotoviti, da so lastniki ali rejci živali za proizvodnjo živil dolžni predložiti dokaze o nakupu, posedovanju ali dajanju zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo snovi, določene v členu 68; države članice lahko razširijo področje obveznosti še na druga zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

Še posebno lahko države članice zahtevajo hranjenje evidence z najmanj naslednjimi podatki:

- (a) datum;
- (b) ime zdravila za uporabo v veterinarski medicini;
- (c) količino;
- (d) ime in naslov dobavitelja zdravila;
- (e) identifikacijo zdravljenih živali.

#### Člen 70

Ne glede na člena 9 in 67, morajo države članice zagotoviti, da smejo veterinarji, ki nudijo usluge v drugi državi članici, s sabo nositi ter dajati živalim majhne količine že pripravljenih zdravil za uporabo v veterinarski medicini, katerih količina na sme presežati dnevne potrebe, razen za imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki jih ni dovoljeno uporabljati v državi članici, v kateri se nudijo usluge (v nadaljnjem besedilu: država članica gostiteljica), pod pogojem, da so izpolnjeni naslednji pogoji:

- (a) da je pristojni organ države članice, od koder izhaja veterinar, izdal dovoljenje za promet s zdravilom iz členov 5, 7 in 8;
- (b) da veterinar prenaša zdravila za uporabo v veterinarski medicini v originalni ovojnini izdelovalca;
- (c) da imajo zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki so namenjena živalim za proizvodnjo živil, v pogledu zdravilnih učinkovin isto kakovostno in količinsko sestavo kot zdravila, ki imajo dovoljenje za promet v skladu s členi 5, 7 in 8 v državi članici gostiteljici;
- (d) da se veterinar, ki nudi usluge v drugi državi članici, seznanja z načeli dobre veterinarske prakse, ki se uporablja v tej državi članici in zagotovi, da se upošteva karenci, ki je navedena na

ovojnini zdravila za uporabo v veterinarski medicini, razen če se od veterinarja lahko razumno pričakuje, da ve, da je treba odrediti daljšo karenci, da bi se skladala z načeli te dobre veterinarske prakse;

- (e) da veterinar ne bo dajal nobenih zdravil za uporabo v veterinarski medicini lastniku ali rejcu zdravljenih živali v državi članici gostiteljici, razen če je to dovoljeno na podlagi pravil države članice gostiteljice; v tem primeru sme dajati živalim, ki so v njegovi oskrbi samo minimalne količine zdravila za uporabo v veterinarski medicini, potrebne za zaključek zdravljenja zadevne živali;
- (f) da mora veterinar hraniti podrobne evidence o zdravljenih živalih, o diagnozi, o uporabljenih zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, o danih odmerkih zdravil, o trajanju zdravljenja ter o karenci. Ti podatki morajo biti na voljo za pregled pristojnih organov v državi članici gostiteljici najmanj za dobo treh let;
- (g) da vrste in količina zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki jih prenaša veterinar ne presega običajnih dnevnih potreb v skladu z načeli dobre veterinarske prakse.

#### Člen 71

1. V primeru odsotnosti posebne zakonodaje Skupnosti, glede uporabe imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini za izkoreninjenje ali kontrolo živalskih bolezni, lahko država članica, v skladu z nacionalno zakonodajo, prepove izdelavo, uvoz, posedovanje, prodajo, dobavo in/ali uporabo imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini na celotnem ali delnem območju svoje države, če ugotovi, da:

- (a) je dajanje zdravila živalim v neskladju z izvajanjem nacionalnega programa za diagnosticiranje, kontrolo in izkoreninjanje živalske bolezni, ali če bi to povzročilo težave pri zagotavljanju odsotnosti kontaminacije pri živih živalih, ali v živilih, ali drugih proizvodih iz zdravljenih živali;
- (b) da je bolezen, za katero je zdravilo za vzpostavljanje imunosti namenjeno, na zadevnem območju v glavnem odsotna.

2. Pristojni organi države članice morajo obvestiti Komisijo o primerih, v katerih se uporabljajo določila odstavka 1.

#### NASLOV VII

#### FARMAKOVIGILANCA

#### Člen 72

1. Države članice uvedejo ustrezne ukrepe za spodbujanje poročanja pristojnim organom o sumu neželenih škodljivih učinkov zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

2. Države članice lahko uvedejo specifične zahteve za veterinarje in strokovnjake na področju varovanja zdravja glede njihovega poročanja o sumu resnih ali nepričakovanih neželenih škodljivih učinkov ter neželenih škodljivih učinkov pri ljudeh, še posebno v primerih, ko je poročanje pogoj iz dovoljenja za promet z zdravilom.

#### Člen 73

Da bi se zagotovil sprejem ustreznih regulatornih odločitev glede zdravil za uporabo v veterinarski medicini z dovoljenjem za promet znotraj Skupnosti glede na pridobljene informacije o sumu neželenih škodljivih učinkov zdravil za uporabo v veterinarski medicini, morajo države članice vzpostaviti sistem veterinarske farmakovigilance. Sistem se mora uporabljati za zbiranje informacij, ki so koristne za nadzor zdravil za uporabo v veterinarski medicini, s poudarkom na neželenih škodljivih učinkih pri živalih ter ljudeh v povezavi z uporabo zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ter za znanstveno ovrednotenje teh informacij.

Tovrstne informacije je treba primerjati z razpoložljivimi podatki o prodaji in predpisovanju zdravil za uporabo v veterinarski medicini.

Ta sistem tudi upošteva vse razpoložljive informacije, ki se nanašajo na izostanek pričakovane učinkovitosti, izjemno uporabo, raziskave o veljavnosti karence ter na morebitne okoljske probleme, ki so posledica uporabe zdravila in ki se tolmačijo v skladu s smernicami Komisije iz člena 77(1) in ki imajo lahko vpliv na oceno koristi in tveganj.

#### Člen 74

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora imeti stalno in neprekinjeno na voljo ustrezno usposobljeno osebo, odgovorno za farmakovigilanco.

Ta usposobljena oseba mora biti odgovorna za naslednje:

- (a) vzpostavitev in vzdrževanje sistema, ki bo zagotavljal, da bodo vsi sumljivi neželeni škodljivi učinki, o katerih so bila podana poročila osebju podjetja, vključno z njegovim vodstvom, zbrana in primerjana, da bi bila na voljo najmanj na enem mestu znotraj Skupnosti;
- (b) pripravo poročil za pristojne organe iz člena 75, v obliki, ki jo določijo ti organi, v skladu s smernicami iz člena 77(1);
- (c) popoln in takojšen odgovor pristojnim organom, kadar zahtevajo, da so posredovane dodatne informacije, potrebne za oceno koristi in tveganj zaradi zdravila za uporabo v

veterinarski medicini, vključno s posredovanjem informacij o obsegu prodaje ali izdanih receptov za zadevna zdravila za uporabo v veterinarski medicini;

- (d) zagotavljanje ostalih informacij pristojnim organom, ki so primerna za oceno koristi in tveganj v zvezi z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, kar vključuje ustrezne informacije o študijah o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet.

#### Člen 75

1. Od imetnika dovoljenja za promet z zdravilom se zahteva, da vzdržuje podrobne evidence o vseh sumljivih neželenih škodljivih učinkih, ki se pojavijo bodisi v Skupnosti ali v tretji državi.

2. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zabeležiti in takoj, vsekakor pa ne pozneje kakor v 15 koledarskih dneh po prejetju informacije, poročati pristojnemu organu države članice, na ozemlju katere je do dogodka prišlo, o sumljivih resnih neželenih škodljivih učinkih ter neželenih škodljivih učinkih pri ljudeh v zvezi z uporabo zdravil za uporabo v veterinarski medicini, za katere se lahko logično pričakuje, da jih pozna, ali za katere izve.

3. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da takoj, vsekakor pa ne pozneje kakor v 15 koledarskih dneh po prejetju informacije, poroča o sumljivih resnih neželenih škodljivih učinkih ter neželenih škodljivih učinkih pri ljudeh, ki se dogajajo na ozemlju tretje države, v skladu s smernicami iz člena 77(19), da so poročila na voljo agenciji ter pristojnim organom v državi(ah) članici(ah), kjer ima zdravilo za uporabo v veterinarski medicini dovoljenje za promet.

4. V primeru zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki so obravnavana v obsegu uporabe Direktive 87/22/EGS, ali ki so izkoristila postopke medsebojnega priznavanja iz členov 21, 22 ter 32(4) te direktive ter zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki so bila predana v postopke iz členov 36, 37 ter 38 te direktive, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom dodatno zagotoviti, da o vseh sumljivih resnih neželenih škodljivih učinkih ter neželenih škodljivih učinkih pri ljudeh, do katerih prihaja znotraj Skupnosti, poroča v obliki ter v intervalih, ki jih je treba sporazumno določiti z referenčno državo članico, ali pristojnim organom, ki je določen kot referenčna država članica, na način, da bo poročilo dostopno referenčni državi članici.

5. Če ni drugih zahtev, ki so pogoj za izdajo dovoljenja za promet, se morajo podatki o vseh neželenih škodljivih učinkih posredovati pristojnim organom v obliki periodičnega posodobljenega varnostnega poročila, bodisi na zahtevo takoj, ali periodično kakor sledi: vsakih šest mesecev v prvih dveh letih po izdaji dovoljenja za promet, letno za nadaljnji dve leti, ter hkrati s prvim podaljšanjem dovoljenja za promet. Po tem je treba periodična



posodobljena varnostna poročila posredovati v petletnih intervalih, skupaj z vlogo za podaljšanje dovoljenja za promet. Periodično posodobljeno varnostno poročilo mora vsebovati znanstveno ovrednotenje koristi ter tveganj zaradi zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

6. Po izdaji dovoljenja za promet z zdravilom lahko imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, če je primerno, zahteva spremembo obdobja iz tega člena v skladu s postopkom, določenim z Uredbo Komisije (ES) št. 541/95 <sup>(1)</sup>, kjer je to primerno.

#### Člen 76

1. Agencija mora v sodelovanju z državo članico in Komisijo vzpostaviti informacijsko mrežo za izmenjavo podatkov o farmakovigilanci za zdravila, ki so v prometu v Skupnosti.

2. Z uporabo mreže, predvidene v prvem odstavku, bodo države članice lahko zagotovile, v skladu s smernicami iz člena 77(1), da bodo poročila o sumljivih resnih neželenih škodljivih učinkih ter neželenih škodljivih učinkih pri ljudeh, do katerih je prišlo na njihovem ozemlju, takoj dostopna agenciji ter drugim državam članicam, vsekakor pa najpozneje v roku 15 koledarskih dni od dneva prijave.

3. Države članice morajo zagotoviti, da bodo poročila o sumljivih neželenih škodljivih učinkih ter neželenih škodljivih učinkih pri ljudeh, do katerih je prišlo na njihovem ozemlju, takoj dostopna imetniku dovoljenja za promet z zdravilom, vsekakor pa najpozneje v roku 15 koledarskih dni od prijave.

#### Člen 77

1. Za olajšanje izmenjave informacij o farmakovigilanci v Skupnosti, mora Komisija, po posvetu agencijo, državami članicami ter zainteresiranimi strankami, izdelati smernice za zbiranje, preverjanje ter predstavitev poročil o neželenih škodljivih učinkih, skupaj s tehničnimi zahtevami za elektronsko izmenjavo informacij o veterinarski farmakovigilanci v skladu z mednarodno sprejeto terminologijo.

Smernice morajo biti objavljene v zvezku 9 Pravil, ki urejajo zdravila v Evropski skupnosti ter morajo upoštevati rezultate mednarodnega usklajevanja na področju farmakovigilance.

2. Za tolmačenje opredelitev iz točk 10 do 16 člena 1 in načel, opisanih pod tem naslovom, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ter pristojni organi, uporabljati podrobne smernice iz odstavka 1.

#### Člen 78

1. Če država članica na osnovi rezultata ovrednotenja podatkov veterinarske farmakovigilance meni, da bi bilo treba dovoljenje za

promet z zdravilom preklicati, ukiniti ali spremeniti zato, da bi se omejile indikacije ali dostopnost, spremenili načini dajanja in odmerki, dodalo kontraindikacijo ali dodal nov previdnostni ukrep, mora o tem nemudoma obvestiti agencijo, druge države članice ter imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

2. V nujnih primerih, lahko zadevna država članica prekliče dovoljenje za promet z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini pod pogojem, da o tem obvesti agencijo, Komisijo ter druge države članice najpozneje naslednji delovni dan.

#### Člen 79

Kakršne koli spremembe, potrebne za dopolnitev določil iz členov 72 do 78 glede na znanstveni in tehnični napredek, se morajo sprejeti v skladu s postopkom iz člena 89(2).

### NASLOV VIII

#### NADZOR IN SANKCIJE

#### Člen 80

1. Pristojni organ zadevne države članice mora s ponavljanjem pregledov zagotoviti, da so izpolnjene pravne zahteve glede zdravil za uporabo v veterinarski medicini.

Preglede morajo opraviti pooblašteni predstavniki pristojnega organa, ki morajo imeti pooblastila za:

- (a) pregled obratov za izdelavo ali trgovino ter laboratorijev, ki jih je za opravljanje kontrolnih testov iz člena 24 pooblastil imetnik dovoljenja za izdelavo;
- (b) jemanje vzorcev;
- (c) pregled vseh dokumentov, ki se nanašajo na predmet pregleda, ki je v skladu s trenutnimi določili držav članic z dne 9. oktobra 1981, omejen na opis metode izdelave.

2. Države članice uvedejo ustrezne ukrepe, da bodo postopki izdelave, ki se uporabljajo v izdelavi imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini, popolnoma validirani ter da bo zagotovljena konsistenca med serijami.

3. Uradniki, ki predstavljajo pristojni organ, morajo po vsakem pregledu, opredeljenem v prvem odstavku poročati, ali izdelovalec upošteva načela in smernice dobre proizvodne prakse iz člena 51. Izdelovalec, pri katerem je bil opravljen pregled, mora biti seznanjen z vsebino poročila.

<sup>(1)</sup> UL L 55, 11.3.1995, str. 7. Uredba, kakor je bila spremenjena z Uredbo (ES) št. 1146/98 (UL L 159, 3.6.1998, str. 31).

## Člen 81

1. Države članice sprejmejo ukrepe, da imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in, kjer je to ustrezno, imetnik dovoljenja za izdelavo, predloži dokazila o opravljenih kontrolnih preskusih zdravila za uporabo v veterinarski medicini in/ali sestavin in vmesnih proizvodov v procesu izdelave, v skladu z metodami, določenimi za namen dovoljenja za promet z zdravilom.

2. Za izvajanje odstavka 1 lahko države članice zahtevajo, da imetnik dovoljenja za promet z imunološkimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini predloži pristojnim organom kopije vseh poročil o kontroli, ki jih je podpisala usposobljena oseba v skladu s členom 55.

Imetnik dovoljenja za promet z imunološkimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini mora zagotoviti, da bo ustrezno število reprezentativnih vzorcev vsake serije zdravila za uporabo v veterinarski medicini hranjeno na zalogi najmanj do izteka roka uporabnosti ter da bo vzorce na zahtevo lahko nemudoma predložil pristojnim organom.

## Člen 82

1. Država članica lahko zahteva, če meni, da je potrebno, da imetnik dovoljenja za promet z imunološkim zdravilom predloži vzorce vsake serije, iz zbirnega vsebnika in/ali zdravila v preskušanje državnemu laboratoriju, ali pooblaščenemu laboratoriju, preden se zdravilo sprosti v promet.

V primeru, da je serija izdelana v drugi državi članici, in da pristojni organ v drugi državi članici po pregledu izda potrdilo, da je serija v skladu z nacionalnimi specifikacijami, se lahko taka kontrola opravi šele po pregledu poročila o kontroli zadevne serije, potem, ko je o tem obveščena Komisija, in če razlike v veterinarskih pogojih med obema zadevnima državama članicama to upravičujejo.

2. Razen v primeru, ko je bila Komisija obveščena, da je za dokončanje analiz potrebno daljše obdobje, morajo države članice zagotoviti, da se preskušanje zaključi v roku 60 dni od prejema vzorca. Imetnika dovoljenja za promet z zdravilom je potrebno obvestiti o rezultatih preskušanja v istem časovnem roku.

3. Države članice pred 1. januarjem 1992 obvestijo Komisijo o imunoloških zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, za katera je obvezna uradna kontrola pred sproščanjem v promet.

## Člen 83

1. Pristojni organi držav članic morajo preklicati ali ukiniti dovoljenje za promet, kadar je jasno, da:

- (a) je dokazano, da je zdravilo za uporabo v veterinarski medicini škodljivo pod pogoji uporabe, navedenimi ob času vloge za izdajo dovoljenja za promet, ali pozneje;
  - (b) zdravilo za uporabo v veterinarski medicini nima terapevtskega učinka na živalsko vrsto, ki ji je zdravljenje namenjeno;
  - (c) kakovostna in količinska sestava zdravila ni enaka navedeni;
  - (d) je priporočena karenca neustrezna in ne zagotavlja, da živila, pridobljena iz zdravljenih živali, ne bodo vsebovala zaostankov, ki bi lahko predstavljali tveganje za zdravje potrošnika;
  - (e) se zdravilo za uporabo v veterinarski medicini v prometu ponuja za uporabo, ki je prepovedana z drugimi določili skupnosti.
- Vendar pa, odvisno od predpisov Skupnosti, lahko pristojni organi zavrnejo izdajo dovoljenja za promet z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, kjer je to potrebno za zavarovanje javnega zdravja, zdravja potrošnika ali živali;
- (f) so podatki, podani v dokumentaciji, skladni s členom 12, 13(1) ter 27, nepravilni;

(g) kontrolni preskusi iz člena 81(1), niso bili opravljeni;

(h) obveznost iz člena 26(2) ni bila izpolnjena.

2. Dovoljenje se lahko prekliče, ali ukine, če se ugotovi da:

- (a) podrobni podatki, ki spremljajo vlogo, kakor je predvideno v členih 12 in 13(1), niso bili spremenjeni v skladu s členom 27(1) in (5);
- (b) pristojnim organom niso bile posredovane nove informacije v skladu s členom 27(3).

## Člen 84

1. Brez poseganja v člen 83, morajo države članice izvesti potrebne ukrepe da bi zagotovile, da se prepove dobavo zdravil za uporabo v veterinarski medicini in da se zadevno zdravilo umakne iz prometa, če:

- (a) je jasno, da je zdravilo za uporabo v veterinarski medicini škodljivo pod pogoji uporabe, ki so bili navedeni v vlogi za pridobitev dovoljenja za promet ali pozneje, v skladu z določili člena 27(5);
- (b) zdravilo za uporabo v veterinarski medicini nima terapevtskega učinka na živalsko vrsto, ki ji je bilo zdravljenje namenjeno;

(c) kakovostna in količinska sestava zdravila za uporabo v veterinarski medicini ni enaka navedeni;

- (d) je priporočena karenca neustrezna, in ne zagotavlja, da živila, pridobljena iz zdravljenih živali, ne bodo vsebovala zaostankov, ki bi lahko predstavljali tveganje za zdravje potrošnika;
- (e) kontrolni preskusi iz člena 81(1) niso bili opravljeni, ali ni bila izpolnjena kaka druga zahteva ali obveznost iz člena 44(1), ki se nanaša na izdajo dovoljenja za izdelavo.

2. Pristojni organ si lahko pridrži pravico da prepove dobavo in zahteva umik iz prometa samo za oporečne proizvodne serije.

#### Člen 85

1. Pristojni organ države članice mora preklicati ali ukiniti dovoljenje za izdelavo za kategorijo pripravkov ali za vse pripravke, če katera koli od zahtev, ki jih določa člen 45 ni izpolnjena.

2. Poleg ukrepov, predvidenih v členu 84, lahko pristojni organ države članice, bodisi začasno ustavi izdelavo ali uvoz zdravil za uporabo v veterinarski medicini iz tretjih držav, ali prekliče ali ukine dovoljenje za izdelavo za tisto kategorijo pripravkov, ali za vse pripravke v primeru, če niso bila upoštevana določila, ki zadevajo izdelavo ali uvoz iz tretjih držav.

#### Člen 86

Določila tega naslova se morajo nanašati na homeopatska zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

#### Člen 87

Države članice uvedejo ustrezne ukrepe, da bi spodbudile veterinarje in druge zadevne strokovnjake, da poročajo pristojnim organom o neželenih škodljivih učinkih zdravil za uporabo v veterinarski medicini.

### NASLOV IX

#### STALNI ODBOR

#### Člen 88

Vse spremembe, potrebne za spremembo Priloge I zaradi tehničnega napredka, se morajo sprejeti v skladu s postopkom iz člena 89(2).

#### Člen 89

1. Komisiji pomaga Stalni odbor za zdravila za uporabo v veterinarski medicini za prilagajanje direktiv tehničnemu napredku o odstranitvi tehničnih ovir za trgovino z zdravili za uporabo v veterinarski medicini v Sektorju zdravil za uporabo v veterinarski medicini (v nadaljnjem besedilu: „stalni odbor“).

2. Pri sklicevanju na ta odstavek, se uporabljata člena 5 in 7 Sklepa 1999/468/ES, ob upoštevanju določitev člena 8 Sklepa.

Doba, predvidena v členu 6(6) Odločbe 1999/468/ES je tri mesece.

3. Stalni odbor sprejme svoj poslovnik.

### NASLOV X

#### SPLOŠNE DOLOČBE

#### Člen 90

Države članice sprejmejo vse potrebne ukrepe, da bi si zadevni pristojni organi lahko medsebojno izmenjevali ustrezne informacije, še posebno glede skladnosti z zahtevami, sprejetimi za dovoljenje za izdelavo, ali za dovoljenje za promet z zdravili.

Na utemeljeno zahtevo morajo države članice nemudoma poslati poročila iz člena 80(3) pristojnim organom druge države članice. V primeru, da po pregledu poročila država članica, ki je prejela poročila meni, da ne more sprejeti sklepov, ki jih je sprejel pristojni organ države članice, v kateri je bilo poročilo izdelano, mora o tem obvestiti zadevne pristojne organe o razlogih ter lahko zahteva dodatne informacije. Zadevne države članice si morajo prizadevati doseči soglasje. Po potrebi in v primeru resnih razhajanj mnenj, morajo zadevne države članice o tem obvestiti Komisijo.

#### Člen 91

1. Vsaka država članica mora sprejeti ustrezne ukrepe, da bi bila agencija takoj obveščena o odločitvah o dovoljenjih za promet ter o vseh odločitvah, ki se nanašajo na zavrnitev ali umik dovoljenja za promet z zdravilom, razveljavitvi odločitve, zavrnitvi ali ukinitvi dovoljenja za promet z zdravilom, prepovedi dobave ali umiku zdravila iz prometa, skupaj z razlogi, na katerih take odločitve temeljijo.

2. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora nemudoma obvestiti države članice o vseh svojih ukrepih za začasno prekinitev prometa z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini ali za umik zdravila iz prometa, skupaj z razlogi za tak ukrep, če to zadeva učinkovitost zdravila za uporabo v veterinarski medicini ali varovanje javnega zdravja. Države članice morajo zagotoviti da bo ta informacija posredovana agenciji.

3. Države članice zagotovijo, da bodo ustrezne mednarodne organizacije nemudoma obveščene o ustreznih informacijah o ukrepih, izvedenih v skladu z odstavkoma 1 in 2, ki lahko

vplivajo na varovanje zdravja v tretjih državah, kopijo le-te pa mora prejeti agencija.

#### Člen 92

Države članice se medsebojno obveščajo o vseh potrebnih informacijah za zagotavljanje kakovosti in varnosti homeopatskih zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki se izdelujejo in so v prometu znotraj Skupnosti in še posebno o informacijah iz členov 90 in 91.

#### Člen 93

1. Na zahtevo izdelovalca ali izvoznika zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ali organov tretje države uvoznice, morajo države članice izdati potrdilo, da ima tak izdelovalec dovoljenje za izdelavo. Pri izdaji tovrstnih potrdil se morajo države članice držati naslednjih pogojev:

- (a) morajo se upoštevati prevladujoči upravni predpisi Svetovne zdravstvene organizacije;
  - (b) za zdravila za uporabo v veterinarski medicini namenjene izvozu, ki že imajo dovoljenje na svojem ozemlju, morajo dostaviti povzetek glavnih značilnosti zdravila odobrenega v skladu s členom 25, ali v odsotnosti le-tega, enakovreden dokument.
2. Če izdelovalec nima dovoljenja za promet z zdravilom, mora predložiti izjavo pristojnim organom za izdajo potrdila iz prvega odstavka in obrazložiti zakaj takega dovoljenja nima.

#### Člen 94

Vsaka odločitev iz te direktive, ki jo sprejmejo pristojni organi držav članic, se lahko sprejme le na temeljih, ki jih določa ta direktiva in mora vsebovati podrobne razloge na katerih odločitev temelji.

Odločitev se mora posredovati zadevni stranki, ki mora biti istočasno obveščena o pravnih sredstvih, ki so na voljo v skladu z veljavno zakonodajo ter potreben čas za uveljavljanje razpoložljivih pravnih sredstev.

Dovoljenja za promet z zdravilom in preklic le-teh je treba objaviti v uradnem listu posamezne države članice.

#### Člen 95

Države članice ne smejo dovoliti, da bi živila za prehrano ljudi izvirala iz poskusnih živali razen v primeru, če je Skupnost določila najvišje dovoljene količine zaostankov v skladu z določili Uredbe (EGS) št. 2377/90 in če je bila določena ustrezna karencna, ki zagotavlja, da najvišja dovoljena količina zaostankov v živilih ne bo presežena.

### NASLOV XI

### KONČNE DOLOČBE

#### Člen 96

Direktive 81/851/EGS, 81/852/EGS, 90/677/EGS ter 92/74/EGS iz dela A Priloge II se razveljavijo, brez poseganja v dolžnosti držav članic glede rokov za prenos, kakor je določeno v delu B Priloge II.

Sklicevanja na navedene razveljavljene direktive se razumejo kakor sklicevanja na to direktivo in jih je treba brati v povezavi s korelacijsko tabelo iz Priloge III:

#### Člen 97

Ta direktiva začne veljati dvajseti dan po objavi v *Uradnem listu Evropskih skupnosti*.

#### Člen 98

Ta direktiva je naslovljena na države članice.

V Bruslju, 6. novembra 2001

Za Evropski parlament

Predsednik

N. FONTAINE

Za Svet

Predsednik

D. REYNOLDERS

## PRILOGA I

**ZAHTEVE IN ANALITSKI PROTOKOL, VARNOSTNI PRESKUSI, PREDKLINIČNI IN KLINIČNI  
PRESKUSI ZA PRESKUŠANJE ZDRAVIL ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI**

## UVOD

Podrobne podatke in dokumente, ki spremljajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v skladu s členi 12 in 13(1), je treba predložiti v skladu z zahtevami, ki jih določa ta priloga ter ob upoštevanju navodil, ki jih vsebuje „Obvestilo predlagateljem za pridobitev dovoljenja za promet z zdravili za uporabo v veterinarski medicini v državah članicah Evropske skupnosti“, ki ga je objavila Komisija v *Pravilih, ki urejajo zdravila v Evropski Skupnosti*, Zvezek V: *Zdravila za uporabo v veterinarski medicini*.

Pri zbiranju dokumentacije za vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom morajo predlagatelji upoštevati navodila Skupnosti v pogledu kakovosti, varnosti ter učinkovitosti zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki jih je objavila Komisija v *Pravilih, ki urejajo zdravila v Evropski skupnosti*.

V vlogo morajo biti vključene vse informacije, ki so pomembne za ovrednotenje zadevnega zdravila, bodisi da so ugodne ali neugodne za zdravilo. Še posebno morajo biti podani vsi pomembni podatki za vsak nedokončan ali opuščen preskus ali preskušanje, ki zadeva zdravilo za uporabo v veterinarski medicini. Poleg tega je potrebno po pridobitvi dovoljenja za promet pristojnemu organu nemudoma dostaviti vse informacije, ki niso bile priložene k vlogi in ki zadevajo oceno koristi/tveganja.

Države članice zagotovijo, da bodo vsi poskusi na živalih izvedeni v skladu z Direktivo Sveta 86/609/EGS z dne 24. novembra 1986 o prilagajanju zakonov in drugih predpisov držav članic glede zaščite živali, ki se uporabljajo za eksperimentalne ali druge znanstvene namene <sup>(1)</sup>.

Določila naslova I te priloge, se nanašajo na zdravila za uporabo v veterinarski medicini razen na imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

Določila naslova II te priloge se morajo nanašati na imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

## NASLOV I

**Zahteve za zdravila za uporabo v veterinarski medicini razen za imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini**

## DEL 1

**Povzetek dokumentacije**

## A. ADMINISTRATIVNI PODATKI

Zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, ki je predmet vloge, je treba opredeliti z imenom ter z imenom zdravilne(ih) učinkovin, skupaj z jakostjo in farmacevtsko obliko, načinom dajanja zdravila ter z opisom končne oblike pakiranja in ovojinine zdravila.

Treba je podati ime in naslov predlagatelja, ime in naslov izdelovalcev in mest vključenih v različne fazah izdelave (vključno z izdelovalcem končnega zdravila ter izdelovalcem(i) zdravilne(ih) učinkovin(e)), in kjer je to potrebno, ime in naslov uvoznika.

Predlagatelj mora navesti število in naslove zvezkov dokumentacije, ki je priloga k vlogi ter navesti, kateri vzorci, če ti obstajajo, so priloženi.

K administrativnim podatkom je treba priložiti dokument, ki dokazuje, da ima izdelovalec dovoljenje za izdelavo zadevnih zdravil za uporabo v veterinarski medicini, opredeljenih v členu 44, skupaj s seznamom držav, v katerih je bilo dovoljenje za promet izdano, kopije povzetkov glavnih značilnosti zdravila v skladu s členom 14, kot so ga odobrile države članice ter seznam držav, v katerih je bila vložena vloga.

## B. POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Predlagatelj mora predložiti povzetek glavnih značilnosti zdravila v skladu s členom 14 te direktive.

<sup>(1)</sup> UL L 358, 18.12.1986, str. 1.



Poleg tega mora predlagatelj predložiti enega ali več vzorcev ali predlogov ovojnine zdravila za uporabo v veterinarski medicini, skupaj z navodilom za uporabo, če se le-ta zahteva.

### C. IZVEDENSKA POROČILA

V skladu s členom 15(2) ter (3), je treba podati izvedenska poročila o analitski dokumentaciji, o farmakološko-toksikološki dokumentaciji, o dokumentaciji o zaostankih ter o klinični dokumentaciji.

Vsako izvedensko poročilo mora vsebovati kritično oceno različnih preskusov in/ali preskušanj, ki so bili izvedeni v skladu s to direktivo, izpostavljeni morajo biti vsi podatki, ki so potrebni za ovrednotenje. Izvedenec mora podati svoje mnenje ali je podano zadostno zagotovilo glede kakovosti, varnosti in učinkovitosti zadevnega zdravila. Faktografski povzetek ne zadošča.

Vsi pomembni podatki morajo biti povzeti v prilogi k izvedenskemu poročilu, v tabelarni ali grafični obliki, če je to le mogoče. Izvedensko poročilo ter povzetki morajo vsebovati natančna sklicevanja na podatke, ki jih vsebuje glavna dokumentacija.

Vsako izvedensko poročilo mora pripraviti primerno usposobljena in izkušena oseba. Poročilo mora izvedenec podpisati in navesti datum, k poročilu pa mora biti priložena kratka informacija o izobrazbi, usposabljanju ter strokovnih izkušnjah izvedenca. Treba je navesti, v kakšnem poslovnem odnosu sta izvedenec in predlagatelj.

## DEL 2

### **Analitski (fizikalno-kemijski, biološki ali mikrobiološki) preskusi zdravil za uporabo v veterinarski medicini razen imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini**

Vsi postopki preskušanja morajo ustrezati stanju trenutnega znanstvenega napredka in morajo biti validirani; treba je predložiti rezultate validacijskih študij.

Vse postopke preskušanja je treba opisati dovolj natančno, da jih je mogoče ponoviti v kontrolnih preskusih, ki jih lahko zahteva pristojni organ; ustrezno podrobno je treba opisati vse posebne naprave ali opremo za preskušanje, po možnosti je treba priložiti shemo. Treba je dodati formule laboratorijskih reagentov in če je potrebno, tudi postopek priprave. V primeru postopkov preskušanja, ki so vključeni v Evropski farmakopeji, ali farmakopeji države članice, se ta opis lahko nadomesti s podrobnim sklicem na zadevno farmakopejo.

### A. PODROBNI PODATKI O KAKOVOSTNI IN KOLIČINSKI SESTAVI ZDRAVILA

Podrobne podatke in dokumentacijo, ki morajo spremljati vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v skladu s členom 12(3)(c), je treba predložiti v skladu z naslednjimi zahtevami.

#### 1. Podrobni podatki o kakovosti

„Podrobni podatki o kakovosti“ vseh sestavin zdravila pomenijo navedbo ali opis:

- zdravilne(ih) učinkovin(e),
- sestavin pomožnih snovi, ne glede na lastnosti ali uporabljeno količino, vključno z barvili, konzervansi, dodatki, stabilizatorji, zgoščevalci, emulgatorji, snovmi za izboljšanje okusa in aromami itd.,
- sestavin, ki jih žival zaužije ali se kako drugače dajejo živalim, ki jih vsebuje zunanji del zdravil-kapsul, želatinskih kapsul, itd.

Te podrobne podatke morajo spremljati vsi potrebni podatki o vsebniku in, kjer je to potrebno, načinu zapiranja vsebnika, skupaj s podatki o pripomočkih, s katerimi se bo zdravilo uporabljalo ali se dajalo in bo izdano skupaj z zdravilom

#### 2. „Običajna terminologija“, ki se bo uporabljala pri opisovanju sestavin zdravil, mora pomeniti, ne glede na uporabo drugih določil člena 12(3)(c):

- pri snoveh, ki so navedene v *Evropski farmakopeji*, ali, v odsotnosti le-te, v nacionalni farmakopeji ene od držav članic, glavni naslov v glavi zadevne monografije, s sklicem na zadevno farmakopejo,

- pri ostalih snoveh, mednarodno nelastniško ime, ki ga priporoča Svetovna zdravstvena organizacija, ki ga lahko spremlja drugo nelastniško ime, ali če tega ni, natančna znanstvena oznaka; snovi, ki nimajo mednarodnega nelastniškega imena ali natančne znanstvene oznake, je treba opisati z navedbo o načinu priprave in sestavinah, iz katerih so bile pripravljene, dopolnjeno, kjer je to potrebno, z drugimi relevantnimi podatki,
- pri barvilih, število „E“ kode, ki jim je določena z Direktivo Sveta 78/25/EGS z dne 12. decembra 1977 o prilagajanju pravil držav članic o barvilih, dovoljenih za uporabo v zdravilih <sup>(1)</sup>.

### 3. Podrobni podatki o količinski sestavi

- 3.1 Za „podrobne podatke o količinski sestavi“ vseh zdravilnih učinkovin v zdravilu je treba, glede na zadevno farmacevtsko obliko, specificirati maso, ali število enot biološke aktivnosti, bodisi na odmerno enoto ali na enoto mase ali volumna za vsako zdravilno učinkovino.

Enote biološke aktivnosti se morajo uporabljati za snovi, ki jih ni mogoče kemijsko opredeliti. Če obstaja mednarodna enota za biološko aktivnost, ki jo je določila Svetovna zdravstvena organizacija, se mora uporabiti le-ta. Če mednarodna enota ni bila opredeljena, se morajo enote za biološko aktivnost izraziti tako, da dajejo nedvoumno informacijo o aktivnosti snovi.

Kadar koli je možno, je treba označiti biološko aktivnost na enoto mase ali volumna.

Te podatke je treba dopolniti v primerih:

- injekcijskih pripravkov z maso ali z enotami biološke aktivnosti za vsako zdravilno učinkovino v enem vsebniku, ob upoštevanju uporabnega volumna zdravila po rekonstituciji, če je to ustrezno,
  - zdravil, ki se dajejo po kapljicah, z maso ali enotami biološke aktivnosti za vsako zdravilno učinkovino, ki jo vsebuje tako število kapljic, ki ustreza 1 ml ali 1g zdravila,
  - sirupov, emulzij, granulotov ter drugih farmacevtskih oblik, ki se dajejo v odmerjenih količinah, z maso ali enotami biološke aktivnosti za vsako zdravilno učinkovino na odmerjeno količino.
- 3.2 Zdravilne učinkovine, ki so prisotne v obliki spojin ali derivatov, se morajo navesti količinsko s celotno maso, in če je potrebno ali primerno, z maso učinkovitega dela ali delov v molekuli.
- 3.3 Za zdravila, ki vsebujejo zdravilno učinkovino, ki je prvič predmet vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v kateri koli državi članici, se mora količinska navedba za zdravilno učinkovino, ki je sol ali hidrat, sistematično navesti z maso učinkovitega dela ali delov v molekuli. Vsa zdravila, ki so pozneje pridobila dovoljenje za promet v državah članicah, morajo imeti za isto zdravilno učinkovino količinsko sestavo opisano na enak način.

### 4. Farmacevtski razvoj

Treba je podati obrazložitev glede izbire sestave, sestavin ter vsebnika ter predvidene funkcije pomožne snovi v končnem zdravilu. Obrazložitev mora biti podprta z znanstvenimi podatki o farmacevtskem razvoju. Potrebna je navedba o presežku z obrazložitvijo.

## B. OPIS POSTOPKA IZDELAVE

Opis postopka izdelave, ki spremlja vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v skladu z členom 12(3)(d) mora biti napisan tako, da podaja ustrezen strnjen pregled o značilnostih uporabljenih postopkov.

V ta namen mora opis vsebovati najmanj:

- navedbo različnih faz izdelave tako, da se lahko poda ocena ali bi uporabljeni proces pri izdelavi zdravila lahko povzročil neželeno spremembo sestavin,
- v primeru neprekinjene izdelave, podrobne podatke o izvajanju varnostnih ukrepov, ki zagotavljajo homogenost končnega izdelka,
- dejansko proizvodno sestavino, s podrobnimi podatki o količini vseh uporabljenih snovi, količini pomožnih snovi, ali s približnimi navedki, če tako zahteva farmacevtska oblika; treba je omeniti vsako snov, ki lahko med postopkom izdelave izgubijo; omeniti in obrazložiti je treba vsakršen presežek,

<sup>(1)</sup> UL L 11, 14.1.1978, str. 18. Direktiva, kakor je bila nazadnje spremenjena z Aktom o pristopu leta 1985.

- navedbo o fazah izdelave, pri katerih se opravi vzorčenje za kontrolne preskuse med izdelavo, če ostali podatki v dokumentaciji, ki spremlja vlogo kažejo, da so tovrstni preskusi potrebni za kontrolo kvalitete končnega izdelka,
- eksperimentalne študije, validacije postopka izdelave, če se uporablja nestandardni postopek izdelave, ali če je to kritično za izdelek,
- pri sterilnih zdravilih, podatki o sterilizacijskih postopkih in/ali uporabljenih aseptičnih postopkih.

### C. KONTROLA VHODNIH SNOVI

1. V tem odstavku so „vhodne snovi“ vse sestavine zdravila in, če je potrebno, sestavine njegovega vsebnika, kakor to navedeno v točki 1 oddelka A zgoraj.

V primeru:

- zdravilne učinkovine, ki ni opisana v *Evropski farmakopeji* ali farmakopeji države članice,
- zdravilne učinkovine, ki je opisana v *Evropski farmakopeji* ali v farmakopeji države članice, če je bila pripravljena po postopku, pri katerem bi lahko nastale nečistoče, ki jih monografija farmakopeje ne navaja ter za katero je monografija neprimerna, da bi omogočala kontrolo kakovosti,

ki jo izdeluje oseba, ki je različna od predlagatelja, se lahko predlagatelj dogovori, do bo izdelovalec zdravilne učinkovine opis podrobnega postopka izdelave, kontrole kakovosti med izdelavo ter validacijo procesa direktno dostavil pristojnim organom. V tem primeru mora izdelovalec dostaviti predlagatelju vse potrebne podatke, ki bi lahko bili potrebni pri prevzemanju odgovornosti za zdravilo. Izdelovalec mora predlagatelju pisno potrditi, da zagotavlja konsistentnost med serijami ter da ne bo spreminjal postopka izdelave ali specifikacij brez obveščanja predlagatelja. Dokumente in podrobne podatke, ki spremljajo vlogo za tako spremembo, je treba dostaviti pristojnim organom.

Podrobni podatki ter dokumentacija, ki spremlja vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v skladu s členoma 12(3)(i) in (j) ter 13(1), mora vsebovati rezultate testov kontrole kakovosti vseh uporabljenih sestavin, vključno z analizo serij, še posebno za zdravilne učinkovine. Te je treba predložiti v skladu z naslednjimi določili.

#### 1.1 Vhodne snovi, navedene v farmakopejah

Monografije *Evropske farmakopeje* se morajo uporabljati za vse snovi, ki so v njej objavljene.

Pri ostalih snovi lahko vsaka država članica zahteva upoštevanje lastne nacionalne farmakopeje, če gre za zdravila, izdelana na njenem ozemlju.

Za sestavine, ki ustrezajo zahtevam *Evropske farmakopeje* ali farmakopeje ene od držav članic, se šteje, da v zadostni meri izpolnjujejo pogoje iz člena 12(3)(i). V tem primeru se lahko opis analitskih metod nadomesti s podrobnim sklicem na zadevno farmakopejo.

Vendar pa, če je bila vhodna snov pripravljena po *Evropski farmakopeji* ali po farmakopeji države članice po postopku, pri katerem bi lahko nastale nečistoče, ki jih farmakopeja ne kontrolira, je treba te nečistoče ter njihove najvišje dopustne meje vsebnosti navesti ter opisati ustrezní postopek preskušanja.

Barvila morajo v vseh primerih ustrezati zahtevam Direktive Sveta 78/25/EGS.

Rutinski preskusi, ki se izvajajo za vsako serijo vhodnih snovi, morajo biti taki, kot so bili navedeni v vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom. Če se uporabljajo različni preskusi od tistih, ki jih navaja farmakopeja, mora biti predložen dokaz, da vhodne snovi ustrezajo zahtevam glede kakovosti iz farmakopeje.

V primeru, če bi lahko bile specifikacije, ki jih vsebuje monografija *Evropske farmakopeje*, ali nacionalna farmakopeja države članice nezadostne za zagotovitev kakovosti snovi, lahko pristojni organi od imetnika dovoljenja za promet z zdravilom zahtevajo ustrežnejše specifikacije.

Pristojni organi morajo obvestiti organe, odgovorne za zadevno farmakopejo. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora organom farmakopeje dostaviti podatke o navedeni pomanjkljivosti ter o uporabljenih dodatnih specifikacijah.

V primerih, ko vhodna snov ni navedena niti v *Evropski farmakopeji* niti v farmakopeji države članice, se lahko sprejme skladnost z monografijo farmakopeje tretje države; v takih primerih mora predlagatelj predložiti kopijo monografije, po potrebi pa še validacijo postopkov preskušanja, ki jih vsebuje monografija ter, če je to potrebno, še prevod.

### 1.2 Vhodne snovi, ki niso navedene v farmakopeji

Sestavine, ki niso navedene v farmakopeji, se morajo opisati v obliki monografije po naslednjih poglavjih:

- (a) ime snovi, ki izpolnjuje zahteve točke 2 oddelka A, se lahko nadomesti z blagovnim ali znanstvenim sinonimom;
- (b) opredelitev snovi, opisano v podobni obliki kot jo uporablja *Evropska farmakopeja*, morajo spremljati vse potrebne obrazložitve, še posebno glede molekulske strukture, če je to potrebno; to mora spremljati ustrezen opis postopka sinteze. V primeru, da se snovi lahko opišejo le s postopkom izdelave, mora biti opis dovolj podroben, da bi opredelil snov, da je razvidna njena stalna sestava in učinkovitost;
- (c) metode identifikacije se lahko opišejo v obliki celotnih postopkov, ki se uporabljajo za izdelavo snovi ter v obliki preskusov, ki jih je potrebno izvajati rutinsko;
- (d) preskusi čistote se morajo opisati glede na celotno količino predvidenih nečistot, posebno tistih, ki bi lahko imele škodljiv učinek in, če je to potrebno, tistih, ki bi v kombinaciji snovi, na katero se vloga nanaša, lahko imele neželen učinke na stabilnost zdravila, ali bi lahko popačile analitske rezultate;
- (e) pri kompleksnih snoveh rastlinskega ali živalskega izvora je potrebno razlikovati med primeri, kjer različni farmakološki učinki pomenijo, da je potrebna kemijska, fizikalna ali biološka kontrola glavnih sestavin in primeri, kjer snovi vsebujejo eno ali več skupin učinkovin s podobnim delovanjem, za katere se lahko sprejme enotna metoda določanja vsebnosti;
- (f) v primeru, da se uporabljajo materiali živalskega izvora, je potrebno opisati ukrepe, ki bodo zagotavljali odsotnost potencialnih patogenih dejavnikov;
- (g) vse posebne previdnostne ukrepe, potrebne za shranjevanje vhodnih snovi ter, če je to potrebno, najdaljši čas shranjevanja pred ponovnim preskušanjem.

### 1.3 Fizikalno-kemijske lastnosti, ki lahko vplivajo na biološko uporabnost

Kot del splošnega opisa zdravilnih učinkovin, če je od njih odvisna biološka uporabnost zdravil, je treba predložiti naslednje podatke o zdravilnih učinkovinah, ne glede na to, ali so opisane v farmakopejah ali ne:

- kristalinična oblika ter koeficient raztapljanja,
- velikost delcev, kjer je po upraševanju to potrebno,
- stopnja solvatacije,
- porazdelitveni koeficient olje/voda <sup>(1)</sup>

Prve tri točke se ne uporabljajo pri snoveh, ki se uporabljajo samo v raztopinah.

2. V primeru, da se v izdelavi zdravil za uporabo v veterinarski medicini uporabljajo vhodne snovi, kot so mikroorganizmi, tkiva bodisi rastlinskega ali živalskega izvora, celice ali tekočine (vključno s krvjo) človeškega ali živalskega izvora, ali biotehnološko spremenjene celice, je treba opisati in dokumentirati izvor ter zgodovino vhodnih snovi.

Opis vhodnih snovi mora vsebovati strategijo izdelave, postopke čiščenja/inaktivacije skupaj z validacijo ter vsemi kontrolnimi postopki med izdelavo, ki so bili predvideni za zagotavljanje kakovosti, varnosti in konsistentnosti med serijami končnega izdelka.

- 2.1 Pri uporabi celične banke mora biti prikazano, da so lastnosti celic ostale nespremenjene v času prenosa v proizvodnjo in tudi pozneje.

<sup>(1)</sup> Pristojni organi lahko, če smatrajo za bistveno, zahtevajo pK/pH vrednosti.

- 2.2 Matične materiale, banke celic, zbirne serumov in druge materiale biološkega izvora, in kjer je to mogoče, izvorne materiale, iz katerih se te snovi pridobivajo, je treba preskusiti na prisotnost naključnih snovi.

Če je prisotnost potencialno patogenih naključnih snovi neizbežna, se mora material uporabljati le kadar nadaljnja obdelava zagotavlja, da jih je možno odstraniti in/ali inaktivirati, kar pa je potrebno validirati.

#### D. POSEBNI UKREPI ZA PREPREČEVANJE PRENOSA ŽIVALSKIH SPONGIFORMNIH ENCEFALOPATIJ

Predlagatelj mora dokazati, da se zdravilo za uporabo v veterinarski medicini izdeluje v skladu s Pojasnili k navodilom o zmanjševanju tveganj prenosa povzročiteljev živalske spongiformne encefalopatije z zdravile za uporabo v veterinarski medicini ter v skladu z novjšimi dopolnitvami, ki jih je objavila Evropska komisija v zvezku 7 publikacije „Pravila, ki urejajo zdravila v Evropski skupnosti“.

#### E. KONTROLNI PRESKUSI, KI SE IZVAJAJO NA VMESNIH FAZAH POSTOPKA IZDELAVE

Podrobni podatki ter dokumentacija, ki spremlja vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, v skladu s členom 12(3)(i) ter (j) in tudi členom 13(l), mora vsebovati podrobne podatke, ki se nanašajo na kontrolne preskuse izdelka, ki se lahko izvedejo v vmesni fazi postopka izdelave, z namenom da bi zagotovili konsistentnost med tehničnimi lastnostmi ter postopkom izdelave.

Ti preskusi so ključnega pomena za preverjanje skladnosti zdravila s sestavo, če izjemoma predlagatelj predlaga analitsko metodo za preskušanje končnega proizvoda, ki ne vključuje določanja vsebnosti vseh zdravilnih učinkovin (ali vseh sestavin pomožnih snovi, za katere veljajo iste zahteve kot za zdravilne učinkovine).

Isto velja za končne izdelke, kjer je kontrola kakovosti odvisna od preskusov medfazne kontrole, posebno če je zdravilo v bistvu opredeljeno s postopkom ali pripravo.

#### F. KONTROLNI PRESKUSI KONČNEGA IZDELKA

1. Za kontrolo končnega izdelka, serija končnega izdelka obsega vse enote farmacevtske oblike, ki so izdelane iz iste začetne količine snovi in ki je šla skozi iste vrste postopkov izdelave in/ali postopkov sterilizacije, ali, v primeru neprekinjenega postopka izdelave, vse enote, ki so bile izdelane v določenem časovnem obdobju.

Vloga za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom mora vsebovati seznam preskusov, ki so opravljajo rutinsko pri vsaki seriji končnega izdelka. Treba je navesti pogostost testov, ki se ne opravljajo rutinsko. Treba je navesti meje za sproščanje serij.

Podrobni podatki ter dokumentacija, ki spremlja vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v skladu s členom 12(3)(i) ter (j) in tudi členom 13(1), morajo vsebovati podrobne podatke o kontrolnih testih končnega proizvoda ob sprostitvi. Te je treba predložiti v skladu z naslednjimi zahtevami.

Določila splošnih monografij *Evropske farmakopeje*, ali v primeru odsotnosti le-te, držav članic, se morajo uporabiti za vse izdelke, ki so tam navedeni.

Če se uporabljajo postopki preskušanja ter mejne vrednosti, ki so različne od tistih, ki so navedeni v splošnih monografijah *Evropske farmakopeje*, ali v odsotnosti le-te, v nacionalni farmakopeji države članice, je treba predložiti dokaz, da končni izdelek, v primeru, da bo preskušán v skladu s temi monografijami, ustreza farmakopejskim zahtevam kakovosti za zadevno farmacevtsko obliko.

##### 1.1 Splošne lastnosti končnega izdelka

Določene preskuse o splošnih lastnostih izdelka je treba vedno vključiti med preskuse končnega izdelka. Ti preskusi se morajo, kjer koli je to ustrezno, nanašati na preskus enakomernosti mase ter najvišja dovoljena odstopanja, na mehanske, fizikalne ali mikrobiološke preskuse, organoleptične lastnosti, fizikalne lastnosti kot so gostota, pH, lomni količnik, itd. Za vsako od teh lastnosti mora predlagatelj za vsak primer posebej specificirati standarde in dopustne meje odstopanja.

Pogoji preskušanja, oprema/instrumenti kjer je to potrebno, ter standardi morajo biti podrobno opisani povsod, ko v *Evropski farmakopeji* ali v farmakopeji države članice takega opisa ni; isto velja v primerih, kjer se ne uporabljajo predpisane metode iz teh farmakopej.



Poleg tega je treba pri trdnih farmacevtskih oblikah za peroralno uporabo izvede in vitro študije o sproščanju in hitrosti raztapljanja zdravilne(ih) učinkovin(e); te študije je prav tako treba opraviti v primeru, ko se daje zdravilo na kak drug način, če pristojni organi zadevne države članice menijo, da je to potrebno.

#### 1.2 Identifikacija in določanje vsebnosti zdravilne(ih) učinkovin(e)

Identifikacija in določanje vsebnosti zdravilne(ih) učinkovine se mora opraviti bodisi na povprečnem reprezentativnem vzorcu proizvodne serije, ali pa na več odmernih enotah, ki se analizirajo posamično.

V času izdelave največja dopustna meja odstopanja vsebnosti zdravilne učinkovine v končnem izdelku ne sme presegati  $\pm 5\%$ , razen če za to ni ustrezne obrazložitve.

Na osnovi testov stabilnosti mora izdelovalec predlagati ter upravičiti največje dopustne meje odstopanja vsebnosti zdravilne učinkovine v končnem izdelku do izteka predlaganega roka uporabnosti.

V nekaterih izjemnih primerih, posebno pri kompleksnih zmesih, kjer bi bila zaradi vsebnosti številnih zdravilnih učinkovin ali pa zaradi nizkih vsebnosti potrebna zapletena raziskava, ki bi bila težko izvedljiva za vsako serijo posebej, se lahko opusti določanje vsebnosti ene ali več zdravilnih učinkovin v končnem izdelku, pod jasnim pogojem, da se taka določanja vsebnosti izvedejo v vmesnih fazah postopka izdelave. Ta izjema pa se ne sme prenesti na opredelitev zadevnih učinkovin. Ta poenostavljen način izvajanja je treba dopolniti z metodo količinskega vrednotenja, kar bo omogočalo pristojnemu organu da bo preverjanje skladnosti zdravila s specifikacijo potem, ko je bilo zdravilo že dano v promet.

Biološko določanje vsebnosti *in vivo* ter *in vitro* je obvezno, kadar fizikalno-kemijske metode ne morejo dati ustreznih informacij o kakovosti zdravila. Tako določanje vsebnosti mora, kadar koli je to možno, vključevati referenčne materiale ter statistične analize, ki omogočajo izračunavanje mej zaupanja. V primeru, da takih preskusov ni moč izvesti na končnem izdelku, se lahko opravijo v vmesni fazi, čim pozneje v postopku izdelave.

Če podrobni podatki iz oddelka B kažejo, da je bil v izdelavi zdravila uporabljen znaten presežek zdravilne učinkovine, mora opis kontrolnih preskusov končnega izdelka vsebovati, kjer to ustreza, kemijsko in, po potrebi, toksikološko-farmakološke raziskave sprememb, do katerih je prišlo v tej snovi, in po možnosti še opis lastnosti in/ali določanje razpadnih produktov.

#### 1.3 Identifikacija in določanje vsebnosti pomožnih snovi

Če je to potrebno, se morajo na pomožnih snovi opraviti vsaj identifikacijski preskusi.

Predlagani postopek za identifikacijo barvil mora omogočati možnost preverjanja, da se take snovi uvrščena na seznamu, ki je priložen k Direktivi 78/25/EGS.

Preskus o zgornjih in spodnjih mejnih vrednostih je obvezen za konzervanse ter preskus o zgornjih mejnih vrednostih za vsako drugo pomožno snov, ki bi morda lahko imele neželen vpliv na fiziološke funkcije; preskus o zgornjih in spodnjih mejnih vrednostih je obvezen za pomožne snovi, če obstaja možnost, da bi te vplivale na biološko uporabnost zdravilne učinkovine, razen če se biološko uporabnost zagotavlja s kakšnimi drugimi ustreznimi preskusi.

#### 1.4 Preskusi varnosti

Poleg toksikološko-farmakoloških preskusov, ki spremljajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, je treba povsod tam, kjer so taki preskusi potrebni kot rutinski, da bi se preverila kakovost proizvoda, v analize podatke vključiti tudi podrobne podatke o preskusih varnosti, kot so preskusi sterilnosti, bakterijskih endotoksinov, pirogenosti ter lokalne tolerance pri živalih.

### G. TEST STABILNOSTI

Podrobni podatki ter dokumentacija, ki spremlja vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v skladu s členom 12(3)(f) in (i) mora biti vložena v skladu z naslednjimi zahtevami.

Treba je dati opis raziskave, na podlagi katere je bil določen rok uporabnosti, priporočeni pogoji shranjevanja ter specifikacije po izteku roka uporabnosti, ki jih predlaga predlagatelj.

Za premikse za izdelavo medicinirane krme je treba obvezno podati informacijo o roku uporabnosti medicinirane krme, ki se izdelujejo iz teh premiksov v skladu s priporočenimi navodili za uporabo.

Če končni izdelek zahteva rekonstitucijo pred dajanjem zdravila, se zahtevajo podatki o predlaganem roku uporabnosti za rekonstituirano zdravilo, kar je treba podpreti z ustreznimi podatki o stabilnosti.

V primeru stekleničk z večkratnim odmerkom, je treba predložiti podatke o stabilnosti, ki bodo upravičile rok uporabnosti za stekleničko potem, ko je bil zamašek prvič predrt.

V primeru, da se v končnem izdelku hitro povečajo razpadni produkti, mora predlagatelj to prijaviti in navesti postopke karakterizacije ter postopke preskušanja.

Zaključek mora vsebovati rezultate analiz, ki upravičujejo predlagani rok uporabnosti pod predlaganimi pogoji shranjevanja ter specifikacije končnega izdelka ob izteku roka uporabnosti končnega izdelka pod temi priporočenimi pogoji shranjevanja.

Treba je opredeliti najvišjo dopustno mejo razpadnih produktov ob izteku roka uporabnosti.

Treba je predložiti študijo o medsebojnem delovanju med zdravilom in vsebnikom kadar koli obstaja možnost tveganja za tako medsebojno delovanje, posebno kjer gre za pripravke za injiciranje ali aerosole za notranjo uporabo.

### DEL 3

#### Varnost in preskusi zaostankov

Podrobni podatki ter dokumentacija, ki mora spremljati vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v skladu s členi 12(3)(j) in 13(l) mora biti vložena v skladu s spodaj naštetimi zahtevami.

Države članice morajo zagotoviti, da bodo preskusi opravljeni v skladu z določili dobre laboratorijske prakse, ki jih določa Direktiva Sveta 87/18/EGS z dne 18. Decembra 1986 o prilagajanju zakonov in drugih predpisov v zvezi z uporabo načel dobre laboratorijske prakse ter verifikacijo uporabe preskusov o kemijskih snoveh <sup>(1)</sup> ter Direktivo Sveta 88/320/EGS z dne 9. junija 1988 o pregledu in verifikaciji dobre laboratorijske prakse (GLP) <sup>(2)</sup>.

#### A. PRESKUSI VARNOSTI

##### Poglavje I Opravljanje testov

#### 1. Uvod

Dokumentacija o varnosti mora izkazovati:

1. potencialno toksičnost zdravila ter vse nevarne in neželene učinke, do katerih lahko pride pod predlaganimi pogoji uporabe pri živalih; te je treba oceniti glede na resnost zadevnega patološkega stanja;
2. potencialne škodljive učinke zaostankov zdravila za uporabo v veterinarski medicini ali snovi na človeka iz živil, ki se pridobivajo iz zdravljenih živali ter težave, ki jih zaostanki povzročijo pri industrijski pridelavi živil;
3. potencialna tveganja, ki so lahko posledica izpostavljenosti človeka zdravilu, na primer med dajanjem zdravila živali;
4. potencialna tveganja za okolje, ki so posledica uporabe zdravila.

Vsi rezultati morajo biti zanesljivi in splošno veljavni. Kadar to ustreza, je pri načrtovanju eksperimentalnih metod in pri vrednotenju rezultatov treba uporabiti matematične in statistične postopke. Poleg tega morajo klinični delavci razpolagati z informacijo o terapevtskem potencialu proizvoda ter o nevarnostih, povezanih z njegovo uporabo.

V nekaterih primerih je potrebno preskušanje metabolitov matične spojine, če metaboliti predstavljajo zaostanke.

Pomožno snov, ki se prvič uporablja na farmacevtskem področju je treba obravnavati kot zdravilno učinkovino.

<sup>(1)</sup> UL L 15, 17.1.1987, str. 29. Direktiva, kakor je bila nazadnje spremenjena z Direktivo Komisije 1991/11/EG (UL L 77, 23.3.1999, str. 8).

<sup>(2)</sup> UL L 145, 11.6.1988, str. 35. Direktiva, kakor je bila nazadnje spremenjena z Direktivo Komisije 1999/12/EGS (UL L 77, 23.3.1999, str. 22).

## 2. Farmakologija

Farmakološke študije so ključnega pomena za razumevanje mehanizmov, iz katerih izhajajo terapevtski učinki zdravila, zato je treba farmakološke študije, ki so bile opravljene na poskusnih in ciljnih živalih vključiti v del 4.

Vendar pa farmakološke študije lahko prav tako pomagajo pri razumevanju toksikoloških pojavov. Razen tega, če ima zdravilo farmakološke učinke tudi v odsotnosti toksičnega odziva, ali v odmerkih, ki so nižji kot tisti, pri katerih se izzove toksičnost, je treba te farmakološke učinke upoštevati v oceni varnosti zdravila.

Zato je treba pred zbiranjem dokumentacije o varnosti pridobiti podatke o farmakoloških raziskavah na laboratorijskih živalih ter vse relevantne podatke, pridobljene med kliničnimi študijami na ciljni živali.

## 3. Toksikologija

### 3.1 Toksičnost enkratnih odmerkov

Študije toksičnosti enkratnih odmerkov lahko uporabimo za napoved:

- možnih učinkov akutnega prevelikega odmerjanja na ciljnih živalih,
- možnih učinkov po nenamernem zaužitju pri človeku,
- odmerkov, ki bi jih bilo možno koristno uporabiti v študijah o ponovljenih odmerkih.

Študije toksičnosti enkratnih odmerkov morajo pokazati akutne toksične učinke snovi, čas njihovega nastopa ter remisije.

Te študije je treba izvesti najmanj na dveh živalskih vrstah sesalcev. Eno vrsto sesalcev se lahko zamenja, če je to ustrezno, z živalsko vrsto, ki ji je zdravilo namenjeno. Normalno je treba preučiti najmanj dva različna načina dajanja zdravila. Ena od teh je lahko enaka ali podobna tisti, ki je predlagana za ciljno živalsko vrsto. Če pričakujemo, da bo uporabnik zdravila znatno izpostavljen, na primer z vdihavanjem ali preko kože, moramo te načine preučiti.

Da bi zmanjšali število živali, vključenih v te študije ter njihovo trpljenje, je treba razvijati nove protokole za preskušanje toksičnosti enkratnega odmerka. Študije, ki se izpeljejo v skladu s temi novimi postopki se sprejmejo potem, ko se ustrezno validirane, prav tako pa tudi študije, izvedene v skladu z dobro uveljavljenimi mednarodno priznanimi navodili.

### 3.2 Toksičnost pri ponovljenih odmerkih

Preskusi toksičnosti pri ponovljenih odmerkih so namenjeni odkrivanju fizioloških in/ali patoloških sprememb, ki jih povzročajo ponavljajoče dajanje zdravilne učinkovine ali kombinacije zdravilnih učinkovin, ki se preučujejo, ter določanje povezav med spremembami in odmerki.

V primeru snovi ali zdravil, ki se uporabljajo izključno za uporabo pri živalih, ki niso namenjene za proizvodnjo živil, ponavadi zadostuje študija toksičnosti pri ponovljenih odmerkih na eni eksperimentalni živalski vrsti. To študijo se lahko nadomesti s študijo, ki se izvede na ciljni živali. Pogostost in način dajanja ter trajanje študije je treba izbrati glede na predlagane pogoje klinične uporabe. Raziskovalec mora podati razloge za obseg in trajanje poskusov ter izbrane odmerke.

V primeru snovi ali zdravil, namenjenih za uporabo pri živalih za proizvodnjo živil, je treba študijo izvesti na najmanj dveh živalskih vrstah, od katerih ena ne sme biti glodalec. Raziskovalec mora podati svoje razloge za izbor živalskih vrst, glede na dostopno znanje o metabolizmu proizvoda pri živalih in človeku. Preskušano snov je treba dajati peroralno. Poskušanje mora trajati najmanj 90 dni. Raziskovalec mora jasno opredeliti razloge za izbor metode in pogostosti dajanja snovi ter dolžino poskusa.

Največji odmerek je normalno treba izbrati zato, da bi osvetlili škodljive učinke. Najnižja stopnja odmerka ne sme izzvati nobenega dokaza toksičnosti.

Ocena toksičnih učinkov mora temeljiti na opazovanju obnašanja, rasti, hematoloških in fizioloških preskusih, posebno tistih, ki se nanašajo na organe izločanja, ter na poročilih o raztelesi ter spremljajočih histoloških podatkih. Izbor ter obseg preskusov za vsako skupino je odvisen od vrste živali ter stopnje znanstvenih dognanj v tem času.

V primeru novih kombinacij znanih snovi, ki so bile raziskane v skladu z določili te direktive, lahko raziskovalec preskuse pri ponovljenih odmerkih, razen če so preskusi toksičnosti izkazali potenciranje novih toksičnih učinkov, primerno prilagodi, mora pa navesti razloge za prilagoditve.

### 3.3 Toleranca pri ciljnih živalskih vrstah

Predložiti je treba podrobnosti o vsakršnih znakih netolerance, opaženih med študijami na ciljnih živalskih vrstah, ki so bile izveden v skladu, z zahtevami oddelka B dela 4 poglavja 1. Treba je navesti zadevne študije, odmerke, pri katerih se je pojavila netoleranca, živalsko vrsto ter pasmo. Treba je navesti podatke o nepričakovanih fizioloških spremembah.

### 3.4 Reproduktivna toksičnost vključno z teratogenostjo

#### 3.4.1 Študije učinkov na reprodukcijo

Namen te študije je identificirati možno prizadetost reproductivne funkcije pri samcih ali samicah ali škodljive učinke na potomcih, ki so posledica dajanja zdravila ali snovi, ki je v postopku raziskave.

V primeru snovi ali zdravil, ki so namenjeni za živali za proizvodnjo živil, je treba izvesti raziskavo učinkov na reprodukcijo in sicer v obliki dvo-generacijskih študij na najmanj eni živalski vrsti, ponavadi na glodalcu. Snov, ali proizvod, ki ga raziskujemo, je treba dajati samcem in samicam v primernem času pred parjenjem. Dajanje zdravila je treba nadaljevati do odstavitve generacije F2. Treba je dati najmanj tri stopnje odmerkov. Največji odmerek je treba izbrati tako, da se pokažejo škodljivi učinki. Najnižji nivo odmerka ne sme izkazovati nobenega znaka toksičnosti.

Ocena učinkov na reprodukcijo mora temeljiti na plodnosti, brejosti ter materinskem obnašanju samice; sesanju, rasti ter razvoju F1 potomcev od spočetja do zrelosti; razvoju F2 potomcev do odstavitve.

#### 3.4.2 Študije embriotoksičnih/fetotoksičnih učinkov vključno s teratogenostjo

V primeru snovi ali zdravil, namenjenih za uporabo pri živalih za proizvodnjo živil, je treba izvesti študije učinkov embriotoksičnosti/fetotoksičnosti, vključno s teratogenostjo. Te študije je treba izvesti najmanj na dveh vrstah sesalcev, ponavadi na glodalcu in na kuncu. Podrobnosti testa (število živali, odmerki, čas dajanja zdravila ter merila za oceno rezultatov) so odvisni od stanja znanstvenega napredka v času vlaganja vloge ter od ravni statistične značilnosti, ki jih morajo rezultati dosežati. Študije na glodalcu se lahko kombinirajo s študijo o učinkih na reproductivno funkcijo.

V primeru snovi ali zdravil, ki niso namenjeni uporabi za živali za proizvodnjo živil, se zahteva študija embriotoksičnih/fetotoksičnih učinkov, vključno s teratogenostjo na vsaj eni živalski vrsti, ki je lahko ciljna živalska vrsta, če je proizvod namenjen uporabi za živali, ki se bo morda uporabljala za vzrejo.

### 3.5 Mutagenost

Preskusi mutagenosti so namenjeni oceni potenciala snovi, ki v genetskih materialih celic povzročajo prenosljive spremembe.

Vsako novo snov, ki je namenjena uporabi v zdravilu je treba oceniti z vidika mutagenih lastnosti.

Število in vrste preskusov ter merila za oceno rezultatov morajo biti odvisni od stanja znanstvenih dosežkov v času, ko je vloga vložena.

### 3.6 Karcinogenost

Študije o dolgoročni karcinogenosti pri živalih se ponavadi zahtevajo za tiste snovi, ki jim bodo izpostavljeni ljudje, t.j. tiste

- ki so kemijsko analogno blizu znanim karcinogenim snovem,
- ki med preskusom mutagenosti dajejo rezultate, ki nakazujejo na možnost karcinogenih učinkov,
- pri katerih je povečano število sumljivih znakov med poskusom toksičnosti.

Pri načrtovanju študije karcinogenosti in pri ovrednotenju rezultatov je treba upoštevati stanje znanstvenega napredka v času, ko je bila vloga vložena.

### 3.7 *Izjeme*

V primeru, da je proizvod namenjen za lokalno uporabo, je treba preučiti sistemsko absorpcijo pri ciljni živalski vrsti. Če je dokazano, da je sistemska absorpcija zanemarljiva, lahko izpustimo preskus toksičnosti pri ponovljenih odmerkih, preskus o reproduktivni toksičnosti ter preskus karcinogenosti, razen če:

- se pod pogoji predpisane uporabe pri živali lahko pričakuje, da žival zdravilo zaužije skozi usta, ali
- bi lahko farmacevtska snov prišla v živilo, pridobljeno iz zdravljenih živali (intramamarni pripravki)

## 4. **Ostale zahteve**

### 4.1 *Imunotoksičnost*

Če učinki, ki smo jih opazili med študijami ponovljenih odmerkov pri živalih kažejo na specifične spremembe v teži pri limfnih organih in/ali histološke spremembe v celičnosti limfnih tkiv, kostnega mozga ali perifernih levkocitih, mora raziskovalec razmisliti o potrebi po dodatnih študijah učinkov proizvoda na imunski sistem.

Pri načrtovanju takih študij ter oceni rezultatov je treba upoštevati stanje znanstvenega napredka v času, ko je bila vloga vložena.

### 4.2 *Mikrobiološke lastnosti zaostankov*

#### 4.2.1 Potencialni učinki na črevesno floro človeka

Mikrobiološko tveganje, ki ga za črevesno floro človeka predstavljajo zaostanki protimikrobnih spojin, je treba raziskati v skladu z nivojem znanstvenega napredka v tistem času, ko je bila vloga vložena.

#### 4.2.2 Potencialni učinki na mikroorganizme, ki se uporabljajo v industrijski predelavi hrane

V nekaterih primerih je morda treba izvesti preskuse ali zaostanki povzročajo težave, ki imajo vpliv na tehnološke procese v industrijski predelavi živil.

### 4.3 *Opažanja pri ljudeh*

Treba je predložiti informacije o tem, ali se sestavine zdravila za uporabo v veterinarski medicini uporabljajo kot zdravila v terapiji ljudi; če je temu tako, je treba napisati poročilo o vseh opaženih učinkih (vključno s škodljivimi učinki) pri ljudeh ter o vzrokih učinkov do take mere, ki je lahko pomembna za oceno zdravila za uporabo v veterinarski medicini, kjer je to ustrezno, v luči rezultatov testiranja iz bibliografskih podatkov. Kjer se sestavine zdravila za uporabo v veterinarski medicini same kot take ne uporabljajo, ali niso več v uporabi kot zdravila v terapiji ljudi, je treba navesti razloge.

## 5. **Ekotoksičnost**

### 5.1 Namen študije ekotoksičnosti zdravila za uporabo v veterinarski medicini je oceniti potencialne škodljive učinke, ki jih lahko povzroči uporaba proizvoda na okolju ter identificirati previdnostne ukrepe, potrebne za zmanjšanje takega tveganja.

### 5.2 Ocena ekotoksičnosti mora biti obvezna za vsako vlogo za dovoljenje za promet z zdravilom za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, razen za vloge, vložene v skladu s členi 12(3)(f) ter 13(1).



5.3 To oceno je treba izpeljati v dveh fazah.

V prvi fazi mora preiskovalec oceniti potencialni obseg izpostavljenosti okolja proizvodu, njegovi zdravilni učinkovini ali ustreznim metabolitom, ob upoštevanju:

- ciljne živalske vrste ter predlaganega načina uporabe (na primer masovno zdravljenje ali individualno zdravljenje živali),
- načina dajanja zdravila, še posebno možnost, da bi proizvod direktno prišel v okoljske sisteme,
- možnosti izločanja proizvoda, njegovih zdravilnih učinkovin ali relevantnih metabolitov v okolje prek zdravljenih živali; obstojnost takih izločkov,
- odlaganja neporabljenih ali odpadnih proizvodov.

5.4 V drugi fazi, ob upoštevanju stopnje izpostavljenosti okolja proizvodu, ter ob razpoložljivih informacijah o fizikalno-kemijskih, farmakoloških in/ali toksikoloških lastnostih spojine, ki smo jo dobili med izvajanjem drugih preskusov ter testov, ki jih zahteva ta direktiva, mora raziskovalec premisliti, ali bi bila potrebna nadaljnja preiskava učinkov proizvoda na eko-sisteme.

5.5 Po potrebi so možne še nadaljnje preiskave o:

- vplivu in obnašanju v zemlji,
- vplivu in obnašanju v vodi in zraku,
- učinkih na vodne organizme,
- učinkih na druge ne-ciljne organizme.

Te nadaljnje preiskave morajo biti izvedene v skladu s protokoli testa, kakor je določeno v Prilogi V k Direktivi Sveta 67/548/EGS z dne 27. junija 1967 o približevanju zakonov in drugih predpisov v zvezi z razvrščanjem, pakiranjem in označevanjem nevarnih snovi <sup>(1)</sup>, ali če končna točka ni točno določena s protokoli, v skladu z drugimi mednarodno priznanimi protokoli o zdravilih za uporabo v veterinarski medicini in/ali zdravilnih učinkovinah in/ali izločenih metabolitih, če to ustreza. Število in tipi preskusov ter merila za ocenjevanje so odvisni od nivoja znanstvenega napredka v času vlaganja vloge.

## Poglavje II

### *Predstavitev podrobnih podatkov in dokumentacije*

Kot v znanstvenih delih na splošno, mora dosje preskusov o varnosti vsebovati naslednje:

- (a) uvod z opredelitvijo vsebine in navedbo vseh koristnih bibliografskih referenc;
- (b) podrobno identifikacijo preiskovane snovi, vključno z:
  - mednarodnim nelastniškim imenom (INN),
  - oznako IUPAC,
  - številko iz Chemical Abstract Service (številko CAS),
  - terapevtsko in farmakološko klasifikacijo,
  - sopomenkami in kraticami,
  - strukturno formulo,
  - molekulsko formulo,
  - molekulsko maso,
  - stopnjo nečistote,
  - kakovostno in količinsko sestavo nečistot,

<sup>(1)</sup> UL 196, 16.8.1967, str. 1. Direktiva, kakor je bila nazadnje spremenjena z Direktivo Komisije 2000/33/ES (UL L 136, 8.6.2000, str. 90).

- opisom fizikalnih lastnosti,
  - točko tališča,
  - točko vrelišča,
  - parnim tlakom,
  - topnostjo v vodi ter organskih topilih izraženo v g/l, z navedbo temperature,
  - gostoto,
  - refrakcijskimi spektri, rotacijo itd.
- (c) podroben eksperimentalni protokol z navedbo razlogov za opustitev določenih zgoraj naštetih preskusov, opisom metod, opreme in materialov, podrobnostim o živalski vrsti, pasmi ali rodu živali, od kod izvirajo, število živali ter pogoje, pod katerimi so bivale in bile vzrejene, med drugim tudi, če bile proste specifičnih patogenov (SPF);
- (d) vsi pridobljeni podatki, bodisi ugodni ali neugodni. Originalne podatke je treba opisati dovolj podrobno, da je možno podati kritične ocene, neodvisno od avtorjeve interpretacije. Rezultati so lahko opremljeni z ilustracijami;
- (e) statistična analiza rezultatov, kjer je to potrebno zaradi programa testiranja, ter razhajanja med podatki;
- (f) objektivna razlaga dobljenih rezultatov, ki vodi do zaključka o varnosti snovi, mejah varnosti pri poskusni živali ter ciljni živali ter možnih stranskih učinkih, področjih uporabe, nivojih aktivnih odmerkov ter kakršnih koli možnih neskladjih;
- (g) podroben opis ter temeljita diskusija o rezultatih študije o varnosti zaostankov v živilih ter relevantnostjo za oceno potencialnih tveganj, ki jih predstavljajo zaostanki za ljudi. Temu komentarju morajo slediti predlogi, ki zagotavljajo, da je vsakršno tveganje za človeka odstranjeno, kar je bilo storjeno na osnovi mednarodno priznanih meril, na primer: da ni nobenih opaženih učinkov na živalih, da je predlagana izbira varnostnega faktorja ter sprejemljivega dnevnega vnosa v organizem (ADI);
- (h) izčrpen komentar tveganj za tiste, ki pripravljajo zdravilo ali ga dajejo živali, čemur sledijo predlogi za uvedbo ustreznih ukrepov za zmanjšanje tveganj;
- (i) izčrpen komentarjem o tveganjih za okolje pri zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, katerih uporaba pod predlaganimi praktičnimi pogoji bi lahko predstavljala tveganje ter predlog ustreznih rešitev za zmanjšanje tveganj;
- (j) vse potrebne informacije, ki do največje možne mere poučijo klinika o uporabnosti predlaganega proizvoda. Komentar je treba dopolniti s predlogi glede stranskih učinkov ter možnega zdravljenja akutnih toksičnih reakcij pri živalih, ki se jim bo ta proizvod dajal;
- (k) zaključno izvedensko poročilo s kritično analizo o vseh zgoraj naštetih informacijah glede na stopnjo razvoja znanosti v času, ko je bila vloga vložena, skupaj s podrobnim povzetkom vseh rezultatov relevantnih varnostnih testov ter podrobnimi bibliografskimi referencami.

## B. TESTIRANJE ZAOSTANKOV

### Poglavje I

#### Izvajanje preskusov

##### 1. Uvod

V tej direktivi pomeni izraz „zaostanek“ vse zdravilne učinkovine ali njihove metabolite, ki ostanejo v mesu ali drugih živilih, ki se pridobivajo iz živali, ki so jim bili dana zadevna zdravila.

Namen študije zaostankov je ugotavljanje, ali so zaostanki prisotnosti in, pod katerimi pogoji ter do kakšne količine ostajajo v živilih, pridobljenih iz zdravljenih živali in določitev karence, potrebne za odpravo tveganja za zdravje ljudi in/ali težav pri industrijskem procesiranju živil.

Ocena tveganja zaradi zaostankov pomeni ugotovitev prisotnosti zaostankov v zdravljenih živalih pod priporočenimi pogoji uporabe ter raziskava o učinkih le-teh.

Za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, namenjenih za živali za proizvodnjo živil, mora dokumentacija o zaostankih dokazovati naslednje:

1. do kakšne količine kako dolgo zaostanki zdravila za uporabo v veterinarski medicini ali njihovi metaboliti ostajajo v tkivih zdravljenih živali ali v živilih, ki se pridobivajo iz takih živali;
2. da je možno določiti realno karenco zdravila, ki jo je možno spoštovati pod praktičnimi pogoji kmetovanja, da bi se tako preprečilo tveganje za zdravje potrošnika živil, ki izhajajo iz zdravljenih živali, ali težave pri industrijski predelavi živil;
3. da so na voljo praktične analizne metode, primerne za rutinsko uporabo, ki lahko potrdijo skladnost s karenco zdravila.

## 2. Metabolizem in kinetika zaostankov

### 2.1 Farmakokinetika (absorpcija, porazdelitev, biotransformacija, izločanje)

Namen farmakokinetičnih študij zaostankov zdravil za uporabo v veterinarski medicini je ocena absorpcije, porazdelitve, biotransformacije ter izločanja proizvoda v ciljnih živalih.

Končni proizvod, ali formulacijo, ki je bioekvivalentna, je treba dajati ciljni živali v največjem priporočenem odmerku.

Glede na način dajanja zdravila, mora biti obseg absorpcije zdravila podrobno opisan. Če se dokaže, da je sistemska absorpcija proizvodov za lokalno uporabo zanemarljiva, nadaljnje študije o zaostankih niso potrebne.

Opisana mora biti porazdelitev zdravila v ciljni živali; upoštevati je treba možnost vezave na plazemske beljakovine, prenos v mleko ali jajca ter kopičenje lipofilnih spojin.

Treba je opisati poti izločanja proizvoda iz cilje živali in identificirati ter karakterizirati glavne metabolite.

### 2.2 Izločanje zaostankov

Namen tovrstnih študij, ki merijo hitrost s katero se zaostanki izločajo iz ciljne živali po zadnjem dajanju zdravila, je določitev karence.

Potem, ko je poskusna žival prejela zadnji odmerek zdravila, je treba v različnih obdobjih določiti količine prisotnih zaostankov z uporabo ustreznih fizikalnih, kemijskih ali bioloških metod; treba je specifikirati tehnološke postopke ter zanesljivost in občutljivost uporabljenih metod.

## 3. Rutinska analitska metoda za odkrivanje zaostankov

Treba je predlagati analizne postopke, ki jih je moč izvesti med rutinsko preiskavo in ki imajo tako stopnjo občutljivosti, ki omogoča zanesljivo odkrivanje prekoračitev zakonsko dovoljenih najvišjih dovoljenih količin zaostankov.

Predlagano analitsko metodo je treba do podrobnosti opisati. Metoda mora biti validirana in dovolj zanesljiva za uporabo pod normalnimi pogoji rutinskega nadzora nad zaostanki.

Treba je opisati naslednje značilnosti:

- specifičnost,
- točnost, vključno z občutljivostjo,
- natančnost,
- mejo zaznavnosti,
- mejo merljivosti količine,
- praktičnost in uporabnost pod normalnimi laboratorijskimi pogoji,
- dovzetnost za motnje.

Primernost predlaganih analitskih metod je treba oceniti glede na stopnjo znanstvenih dosežkov ter tehničnega znanja v času, ko je bila vloga vložena.

## Poglavje II

### *Predstavitev podrobnih podatkov ter dokumentacije*

Kot pri vsakem znanstvenem delu, mora dosje o testiranju zaostankov vsebovati naslednje:

- (a) uvod, ki opredeljuje predmet, skupaj s koristnimi bibliografskimi referencami;
- (b) podrobno identifikacijo zdravila, vključno z:
  - sestavo,
  - čistoto,
  - identifikacijo serije,
  - povezanostjo s končnim proizvodom,
  - specifično aktivnostjo ter radio-čistoto označenih snovi,
  - lego označenih atomov v molekuli,
- (c) podroben eksperimentalni protokol z navedbo razlogov za opustitev določenih zgoraj navedenih preskusov, opis metod, instrumentov ter materialov, podrobnosti o živalski vrsti, pasmi ali rodu živali, njihov izvor, njihovo število ter pogoje, pod katerimi so bivale in bile vzrejene;
- (d) vse dobljene rezultate, tako ugodne kot neugodne. Originalne podatke je treba opisati dovolj podrobno, da bi se rezultate lahko kritično ocenilo, neodvisno od avtorjeve interpretacije. Rezultate lahko spremljajo tudi skice;
- (e) statistično analizo rezultatov, če tako zahteva preskusni program ter razhajanje med podatki;
- (f) objektivno razlago dobljenih rezultatov, čemur sledijo predlogi za določitev najvišjih dovoljenih količin zaostankov zdravilnih učinkovin, ki jih proizvod vsebuje, določitev marker zaostanka ter zadevnih ciljnih tkiv ter predloge glede karence, potrebne, da bo zagotovljeno, da v živilih, pridobljenih iz zdravljenih živali ni nobenih zaostankov, ki bi lahko predstavljali tveganje za potrošnika;
- (g) sklepno izvedensko poročilo s podrobno kritično analizo zgoraj naštetih informacij glede na stanje znanstvenega napredka v času, ko je bila vložena vloga skupaj s podrobnim povzetkom rezultatov o testiranju zaostankov ter podrobne bibliografske reference.

## DEL 4

### **Predklinična in klinična preskušanja**

Podrobne podatke ter dokumentacijo, ki morajo spremljati vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v skladu z členi 12(3)(j) ter 13(l), je treba predložiti v skladu z določili tega dela.

## Poglavje I

### *Predklinične zahteve*

Predklinične študije so potrebne za ugotovitev farmakološke aktivnosti ter tolerance proizvoda.

#### A. FARMAKOLOGIJA

##### A.1 **Farmakodinamika**

Študija farmakodinamike mora slediti dvema ločenima pristopoma:

Prvič, ustrezno mora biti opisan mehanizem delovanja ter farmakološki učinki, na katerih temelji priporočena praktična uporaba. Rezultati morajo biti izraženi kvantitativno (na primer krivulje učinek-odmerek, krivulje čas-učinek itd.) ter, kjer je to mogoče, v primerjavi s snovjo, katere aktivnost je dobro znana. Tam, kjer se za zdravilno učinkovino zagotavlja višja učinkovitost, je treba prikazati razliko in dokazati statistično značilnost.

Drugič, preiskovalec mora podati celovito farmakološko oceno o zdravilni učinkovini, s posebnim poudarkom na možnosti stranskih učinkov. Na splošno je treba preučiti glavne funkcije.

Preiskovalec mora identificirati učinke načina jemanja zdravila, formulacijo, itd. na farmakološko aktivnost zdravilne učinkovine.

Preiskave je treba okrepiti tam, kjer se priporočeni odmerek približuje tistemu, ki bi lahko povzročil škodljive učinke.

Ekperimentalne tehnike, razen če gre za standardne postopke, je treba opisati tako natančno, da jih je možno ponoviti. Zato mora preiskovalec določiti njihovo veljavnost. Ekperimentalne rezultate je treba jasno predstaviti ter za določene vrste preskusov navesti statistično značilnost.

Razen če so podani tehtni nasprotni razlogi, je treba preučiti kvantitativne spremembe odzivov, ki so posledica ponavljajočega dajanja zdravila.

Farmacevtske kombinacije lahko razvijejo delovanje bodisi na farmakoloških temeljih ali s kliničnimi indikacijami. V prvem primeru morajo farmakodinamične in/ali farmakokinetične študije izkazovati tiste interakcije, ki bi lahko naredile samo kombinacijo vredno za klinično uporabo. V drugem primeru, kjer se išče znanstvena razlaga za farmacevtske kombinacije s kliničnimi eksperimenti, mora raziskava določiti, ali bodo pričakovani učinki kombinacije lahko prikazani na živalih in je vsaj treba preveriti pomembnost škodljivih učinkov. Če kombinacija vključuje novo zdravilno učinkovino, je treba le-to predhodno dobro preučiti.

## A.2 **Farmakokinetika**

Osnovne farmakokinetične informacije, ki zadevajo novo zdravilno učinkovino so v kliničnem pogledu običajno koristne.

Farmakokinetične cilje lahko delimo na dve glavni področji:

- (i) opisno farmakokinetiko, ki vodi do ocene osnovnih parametrov, kot so izčiščenje iz telesa, volumen(ni) za distribucijo, srednji čas prisotnosti itd.
- (ii) uporabo teh parametrov za raziskavo odnosov med režimom odmerjanja, plazemsko koncentracijo ter koncentracijo v tkivih ter farmakološkimi, terapevtskimi ali toksičnimi učinki.

Pri ciljnih živalskih vrstah so farmakokinetične študije po pravilu potrebne zato, da bi uporabljali zdravila kar najbolj učinkovito in varno. Take študije so še posebno koristne kot pomoč klinikom pri določanju režima odmerjanja (način ter mesto dajanja, časovni intervali med odmerki, število dajanj zdravila itd.) ter za prilagajanje režima odmerjanja glede na določene različnosti v populaciji (npr. starost, bolezen). Tovrstne študije so pri več živali lahko bolj učinkovite ter na splošno lahko dajo več informacij kot klasične študije titracije odmerkov.

Pri novih kombinacijah znanih snovi, ki so bile preučevane v skladu z določili te direktive, se farmakološke študije fiksnih kombinacij ne zahtevajo, če se lahko upraviči, da dajanje zdravilnih učinkovin v fiksni kombinaciji ne bo spremenila njihovih farmakokinetičnih lastnosti.

### A.2.1 **Biološka razpoložljivost/bioekvivalenca**

Za določitev bioekvivalence je treba izvesti ustrezne študije biološke razpoložljivosti:

- kadar se primerja reformulirano zdravilo z obstoječim,
- kadar se primerja novo metodo ali način dajanja zdravila z obstoječim,
- v vseh primerih iz člena 13(1).



## B. TORELANCA PRI CILJNIH ŽIVALSKIH VRSTAH

Namen te študije, ki jo je treba izvesti pri vseh živalskih vrstah, ki jim je zdravilo namenjeno, je izvedba preskusov lokalne in splošne tolerance pri vseh takih živalskih vrstah zato, da bi se ugotovilo tolerirano odmerjanje, ki bo dovolj široko, da bi omogočilo varnosti pas in klinične znake netolerance pri priporočenem načinu(nih) dajanja zdravila, kolikor je to mogoče doseči s povečevanjem terapevtskega odmerka in/ali trajanjem zdravljenja. Poročilo o preskusih mora vsebovati kar se da največ podrobnosti o pričakovanih farmakoloških učinkih ter škodljivih učinkih; slednje je treba oceniti z dolžnim upoštevanjem dejstva, da imajo morda uporabljene živali visoko vrednost.

Zdravila je treba dajati vsaj na priporočen način dajanja.

## C. REZISTENCA

V primeru uporabe zdravil za preventivo ali zdravljenje infekcijskih bolezni ali parazitskih infestacij pri živalih, so potrebni podatki o pojavljanju rezistentnih organizmov.

### Poglavje II

#### *Klinične zahteve*

### 1. Splošne zahteve

Namen kliničnih preskušanj je dokazati ali podkrepiti učinek zdravila za uporabo v veterinarski medicini po dajanju zdravila v priporočenih odmerkih. S tem se določijo indikacije in kontraindikacije glede na živalsko vrsto, starost, pasmo in spol, navodila za uporabo, škodljivi učinki, ki bi jih proizvod lahko imel ter varnost proizvoda in tolerance v normalnih pogojih uporabe.

Razen v upravičenem primeru se morajo klinična preskušanja izvesti s kontrolnimi živalmi (kontrolirana klinična preskušanja). Pridobljene učinke je treba primerjati s placebo ali z odsotnostjo zdravljenja in/ali z učinki zdravila, ki ima dovoljenje za promet, pri katerem je terapevtska vrednost znana. O vseh pridobljenih rezultatih, pozitivnih ali negativnih, je treba poročati.

Treba je specificirati uporabljene metode za postavitev diagnoze. Rezultate je treba določiti z uporabo kvantitativnih ali konvencionalnih kliničnih meril. Uporabiti in upravičiti je treba ustrezne statistične metode.

Pri zdravilu za uporabo v veterinarski medicini, namenjenemu primarno za spodbujanje proizvodnosti, je potrebno pozornost posvetiti predvsem:

- donosnosti živalskega proizvoda,
- kakovosti živalskega proizvoda (organoleptična, hranilna, higienska in tehnološka kakovost),
- hranilni učinkovitost ter rasti živali,
- splošnemu zdravstvenemu stanje živali.

Eksperimentalne podatke je treba potrditi s podatki, ki so pridobljeni v praktičnih pogojih na terenu.

V primeru, če za določene terapevtske indikacije predlagatelj lahko dokaže, da ne more predložiti izčrpnih podatkov o terapevtskem učinku zato ker:

- (a) se indikacije, za katere je zadevno zdravilo namenjeno, pojavljajo zelo redko, tako da od predlagatelja ni možno pričakovati, da bo predložil izčrpne dokaze;
- (b) glede na stanje znanstvenega napredka izčrpne informacije niso možne,

se dovoljenje za promet z zdravilom lahko izda pod naslednjimi pogoji:

- (a) zadevno zdravilo se sme izdajati samo na veterinarski recept ter ga lahko v določenih primerih dajemo samo pod strogim veterinarskim nadzorom;
- (b) navodilo za uporabo ter druge informacije morajo opozarjati veterinarja na dejstvo, da, v nekaterih določenih okoliščinah, podrobni razpoložljivi podatki, ki se nanašajo na zdravilo, niso popolni.

## 2. Izvedba preskušanj

Vsa veterinarska klinična preskušanja se morajo opraviti ob doslednem upoštevanju podrobnega protokola preskušanja, ki mora biti pred preskušanjem zapisan. Zaščita pred mučenjem poskusne živali mora biti pod nadzorom veterinarja ter jo je treba pri načrtovanju protokola preskušanja ter med izvajanjem preskušanja dosledno upoštevati.

Potrebna je sistematična predhodna pisna izdelava postopkov za organizacijo, izvajanje, zbiranje podatkov, dokumentacijo ter preverjanje kliničnih preskušanj.

Pred začetkom preskušanj je treba pridobiti in dokumentirati soglasje lastnika živali, ki bodo uporabljene v preskušanju. Še posebno mora biti lastnik živali pisno obveščen o posledicah sodelovanja v preskušanju glede poznejše oddaje zdravljenih živali ali pridobivanja živil iz tako zdravljenih živali. Kopijo tega obvestila, podpisano in datirano s strani lastnika živali, je treba vključiti v dokumentacijo o preskušanju.

Razen v primeru, če se preskušanje izvaja s slepim testom, se morajo uporabiti določila členov 58, 59 ter 60 glede označevanja zdravil za uporabo v veterinarski medicini po analogiji za označevanje formulacij, ki so namenjene uporabi v veterinarskih kliničnih preskušanjih. V vseh primerih je potreben na nalepki jasen in neizbrisen napis „samo za veterinarsko klinično preskušanje“.

### Poglavje III

#### *Podrobni podatki in dokumentacija*

Tako kot pri vsakem znanstvenem delu, mora dokumentacija o učinkovitosti vsebovati uvod, ki opredeljuje predmet, spremljati pa ga mora vsa koristna bibliografska dokumentacija.

Vsa predklinična in klinična dokumentacija mora biti dovolj podrobna, da bi omogočala objektivno oceno. O vseh študijah in preskušanjih je treba izdelati poročilo, bodisi da je ugodno ali neugodno za predlagatelja.

#### 1. Podatki o predkliničnih opažanjih

Če je le možno, je treba podati podrobne podatke o rezultatih:

- (a) preskusov, ki prikazujejo farmakološke učinke;
- (b) preskusov, ki prikazujejo farmakološke mehanizme, ki podpirajo terapevtske učinke;
- (c) preskusov, ki prikazujejo glavne farmakokinetične procese.

Če bi se pojavili nepričakovani rezultati med trajanjem preskušanja, jih je treba natančno opisati.

Dodatno je treba predložiti naslednje podrobne podatke za vse predklinične študije:

- (a) povzetek;
- (b) podroben eksperimentalni protokol z opisom metod, opreme ter uporabljenih materialov, podatke kot so živalska vrsta, starost, teža, spol, pasma ali rod živali, identifikacija živali, odmerki, način ter načrt dajanja zdravila;
- (c) statistično analizo rezultatov, kjer je to relevantno;
- (d) objektivno razpravo o pridobljenih rezultatih s sklepom o varnosti in učinkovitosti zdravila;

Popolno ali delno opuščanje teh podatkov je treba obrazložiti.

##### 2.1 Podatki o kliničnih opažanjih

Vse podrobne podatke mora vsak preiskovalec podati v primeru individualnega zdravljenja kot ločeno individualno poročilo, ali, v primeru skupinskega zdravljenja, kot skupno poročilo.

Podrobni podatki morajo biti v naslednji obliki:

- (a) ime, naslov, funkcija in usposobljenost pooblaščenega preiskovalca;
- (b) kraj in datum zdravljenja; ime in naslov lastnika živali;

- (c) podrobnosti o protokolu preskušanja z opisom uporabljenih metod, vključno z metodo naključnega izbora ter slepega preskušanja, podrobnosti o načinu dajanja zdravila, časovnem razporedu dajanja zdravila, odmerkih, identifikaciji poskusnih živali, živalski vrsti, pasmi in rodu, starosti, teži, spolu, fiziološkem stanju;
- (d) metoda vzreje ter hranjenja z navedbo sestave krme ter z navedbo lastnosti in količine kakršnih koli dodatkov, ki jih krma vsebuje;
- (e) zgodovina primera (čim bolj izčrpno), pojav in potek trenutne bolezni;
- (f) diagnoza ter sredstva, uporabljena za postavitev diagnoze;
- (g) simptomi ter resnost bolezni, po možnosti v skladu z običajnimi merili;
- (h) točna identifikacija formulacije, uporabljene v kliničnem preskušanju;
- (i) odmerek zdravila, metoda, način in pogostost dajanja zdravila ter previdnostni ukrepi, če so bili uporabljeni med dajanjem zdravila (trajanje vbrizgavanja itd.);
- (j) trajanje zdravljenja ter čas opazovanja, po zdravljenju;
- (k) vse podrobnosti o zdravljenih (razen tistih, ki so vključena v študiji) in so bila uporabljena med časom preskušanja, bodisi pred ali sočasno s preskušanim zdravilom ter v slednjem primeru, opažanja o medsebojnem delovanju;
- (l) vsi rezultati kliničnih preskušanj (vključno z ugodnimi ali neugodnimi rezultati) s polnim opisom kliničnih opažanj ter rezultatov objektivnih preskusov o aktivnosti (laboratorijske analize, fiziološki preskusi), ki se zahtevajo za oceno vloge; specificirane morajo biti tehnike ter pomen odstopanj pri rezultatih (npr. odstopanja pri metodah, odstopanja pri posameznih primerih ali učinkih zdravil); prikaz farmakodinamičnih učinkov pri živalih samo po sebi ni dovolj za opravičevanje sklepov glede terapevtskega učinka;
- (m) vsi podrobni podatki o nenamernih učinkih, ne glede na to ali so škodljivi ali ne, ter o vseh posledičnih ukrepih; če je možno, je treba raziskati odnos med vzroki in posledicami;
- (n) učinek na proizvodnost živali (npr. valjenje jajc, proizvodnja mleka, ter reproduktivne funkcije);
- (o) učinki na kakovost živil, pridobljenih iz zdravljenih živali, posebno v primeru zdravil, ki jih uporabljamo kot spodbujevalce proizvodnosti;
- (p) sklep za vsak posamezen primer, ali kjer gre za skupinsko zdravljenje, za vsak skupinski primer.

Opustitev ene ali več postavk je treba opravičiti.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora izvesti vse potrebno, da se originalni dokumenti, ki so osnova predloženih podatkov, hranijo najmanj pet let po izteku dovoljenja za promet z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini.

## 2.2 Povzetek in zaključki kliničnih opažanj

Za vsako klinično preskušanje je treba izdelati strnjen pregled in povzetek vseh preskušanj ter rezultatov, še posebno pa je treba izpostaviti:

- (a) število kontrol, število zdravljenih živali, bodisi individualno ali skupinsko, posebej glede na živalsko vrsto, pasmo ali rod, starost in spol;
- (b) število živali, ki so bile predčasno izločene iz preskušanj ter razloge za izločitev;
- (c) za kontrolne živali podatke o tem ali:
  - niso bile zdravljene;
  - so prejele placebo;
  - so prejele kako drugo zdravilo z dovoljenjem za promet z znanim učinkom;
  - so prejele zdravilno učinkovino, ki se preskuša, v drugačni formulaciji ali na drugačen način;

- (d) pogostost opaženih škodljivih učinkov;
- (e) opažanja v zvezi s proizvodnostjo (npr. valjenje jajc, proizvodnja mleka, reproduktivne funkcije ter kakovost živil);
- (f) podrobnosti pri poskusnih živalih, pri katerih je tveganje povečano glede na njihovo starost, glede na način gojenja ali hranjenja ali na namen njihove uporabe, ali živali, katerih fiziološko ali patološko stanje zahteva posebno obravnavo;
- (g) statistično ovrednotenje rezultatov, če tako zahteva program preskušanja.

Na koncu mora preiskovalec narediti splošne zaključke iz eksperimentalnih podatkov in podati svoje mnenje o neškodljivosti zdravila pod predlaganimi pogoji uporabe, o terapevtskih učinkih ter o vseh koristnih informacijah glede indikacij in kontraindikacij, odmerkov ter povprečnega trajanja zdravljenja in kjer je to ustrezno, o opažanjih glede medsebojnega delovanja z ostalimi zdravili ali krmnimi dodatki, ali pa glede posebnih preventivnih ukrepov, ki jih je treba upoštevati med zdravljenjem ter pri kliničnih znakih prevelikega odmerjanja.

Če gre za zdravila s fiksno kombinacijo, mora preiskovalec podati tudi sklepe o varnosti ter učinkovitosti zdravila v primerjavi z ločenim dajanjem zdravilnih učinkovin, ki so vključene v zdravilo.

### 3. Sklepno izvedensko poročilo

Sklepno izvedensko poročilo mora vsebovati podrobno kritično analizo celotne predklinične in klinične dokumentacije glede na stopnjo razvoja znanosti v času, ko je bila vloga vložena, skupaj s podrobnim povzetkom rezultatov preskusov in preskušanj ter točnimi bibliografskimi referencami.

## NASLOV II

### *Zahteve pri imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini*

Brez poseganja v specifične zahteve, ki jih določa zakonodaja Skupnosti za kontrolo ter izkoreninjanje boleznih živali, se morajo na imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini nanašajo naslednje zahteve.

## DEL 5

### **Povzetek dokumentacije**

#### A. ADMINISTRATIVNI PODATKI

Imunološko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, ki je predmet vloge, je treba identificirati z imenom ter z imeni zdravilnih učinkovin, skupaj z jakostjo ter farmacevtsko obliko, metodo in načinom dajanja zdravila ter opisom končnega pakiranja in ovojnine zdravila.

Treba je podati ime in naslov predlagatelja, ime in naslov izdelovalcev in mest v različnih fazah izdelave (vključno izdelovalca končnega zdravila ter izdelovalca(e) zdravilne(ih) učinkovin(e)), in kjer je to potrebno, ime in naslov uvoznika.

Predlagatelj mora navesti število in naslove zvezkov dokumentacije, ki je priloga k vlogi ter navesti, kateri vzorci, če ti obstajajo, so priloženi.

Priloga k administrativnim podatkom so kopije dokumentov, ki dokazujejo, da ima izdelovalec dovoljenje za izdelavo imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini, kot to določa člen 44 (skupaj s kratkim opisom mestom izdelave). Poleg tega je treba podati seznam organizmov, ki so bili uporabljeni na mestu izdelave.

Predlagatelj mora predložiti seznam držav, v katerih je bilo izdano dovoljenje za promet, kopije vseh povzetkov glavnih značilnosti zdravila v skladu s členom 14, kakor so jih odobrile države članice ter seznam držav, v katerih je bila vloga vložena.

#### B. POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Predlagatelj mora predlagati povzetek glavnih značilnosti zdravila v skladu s členom 14.

Poleg tega mora predlagatelj predložiti enega ali več vzorcev ali predlogov stične in zunanje ovojnine imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini, skupaj z navodilom za uporabo, če se le-ta zahteva.

### C. IZVEDENSKA POROČILA

V skladu s členom 15(2) in (3) morajo biti izvedenska poročila predložena glede vseh vidikov dokumentacije.

Vsako izvedensko poročilo mora vsebovati kritično oceno različnih preskusov in/ali preskušanj, ki so bili izvedeni v skladu s to direktivo, kjer bodo izpostavljeni vsi podatki, potrebni za oceno. Izvedenec mora podati svoje mnenje o tem, ali so podana zadostna zagotovila glede kakovosti, varnosti in učinkovitosti zadevnega zdravila. Faktografski povzetek ne zadostuje.

Vse pomembne podatke je treba povzeti v prilogi k izvedenskemu poročilu, če je to le mogoče v obliki tabel ali grafov. Izvedensko poročilo ter povzetki morajo vsebovati točno sklicevanje na informacije, ki jih vsebuje glavna dokumentacija.

Vsako izvedensko poročilo mora pripraviti primerno usposobljena in izkušena oseba. Poročilo mora izvedenec podpisati in datirati, k poročilu pa mora biti priložena kratka informacija o izobrazbi, usposabljanju ter delovnih izkušnjah izvedenca. Treba je navesti, v kakšnem poslovnem odnosu sta izvedenec in predlagatelj.

## DEL 6

### **Analitski (fizikalno-kemijski, biološki ali mikrobiološki) preskusi imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini**

Vsi postopki preskušanja morajo ustrezati stopnji znanstvenega napredka v času izvajanja preskusov, postopki pa morajo biti validirani; treba je predložiti rezultate študij validacije.

Vse postopke preskušanja je treba opisati dovolj natančno, da bi se jih lahko ponovilo v kontrolnih preskusih, ki jih lahko zahteva pristojni organ; ustrezno podrobno je treba opisati vse možne posebne naprave in opremo, po možnosti s shemo. Treba je dodati formule laboratorijskih reagentov in če je potrebno, postopke priprave. V primeru postopkov preskušanja, ki jih vključuje *Evropska farmakopeja* ali farmakopeja države članice, se lahko ta opis nadomesti s podrobnim sklicem na zadevno farmakopejo.

### A. PODROBNI PODATKI O KAKOVOSTNI IN KOLIČINSKI SESTAVI ZDRAVILA

Podrobni podatki in dokumentacija, ki mora spremljati vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v skladu s členom 12(3) (c), se morajo predložiti v skladu z naslednjimi zahtevami.

#### 1. Podrobni podatki o kakovostni sestavi

„Podrobni podatki o kakovostni sestavi“ vseh sestavin imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini pomenijo oznako ali opis:

- zdravilne(ih) učinkovine(e),
- sestavin dodatkov,
- sestavin pomožnih snovi, ne glede na njihovo vrsto ali uporabljeno količino, vključno s konzervansi, stabilizatorji, emulgatorji, barvili, snovmi za izboljšanje okusa in aromami, označevalci, itd.
- sestavin farmacevtskih oblik, ki se dajejo živalim.

Podrobne podatke je treba dopolniti z ustreznimi podatki o vsebniku, in kjer je to ustrezno, o načinu zapiranja vsebnika, skupaj s podatki o pripomočkih, s katerimi se bo zdravilo za uporabo v veterinarski medicini uporabljalo ali dajalo in ki se bo izdajalo skupaj z zdravilom.

#### 2. Izraz „običajna terminologija“, ki se uporablja za opis sestavin imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini ne glede na uporabo ostalih določil člena 12(3)(c), pomeni:

- pri snoveh, ki so navedene v *Evropski farmakopeji*, ali v odsotnosti le-te, v nacionalni farmakopeji ene od držav članic, glavni naslov zadevne monografije, ki je obvezna za vse take snovi, s sklicem na zadevno farmakopejo,

- pri drugih snoveh mednarodno nelastniško ime, ki ga priporoča Svetovna zdravstvena organizacija, ki ga lahko spremlja neko drugo nelastniško ime, ali v odsotnosti le-tega natančna znanstvena oznaka; snovi, ki nimajo mednarodnega nelastniškega imena ali natančne znanstvene oznake, je treba opisati z navedbo o tem, kako in iz česa so pripravljene, in če to ustreza, je treba dodati še druge ustrezne podatke;
- barvila je treba označiti s številko „E“ kode iz Direktive 78/25/EGS.

### 3. Podrobni podatki o količinski sestavi

Za „podrobne podatke o količinski sestavi“ zdravilnih učinkovin imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini je potrebno, če je to le mogoče, opredeliti število organizmov, vsebnost specifičnih beljakovin, maso, število mednarodnih enot (IE) ali enot biološke aktivnosti, bodisi na enoto odmerka ali volumna, in pri dodatkih ter pomožnih snoveh, maso in volumen za vsakega posebej, ob upoštevanju podatkov, predvidenih v oddelku B.

Tam, kjer je določena mednarodna enota biološke aktivnosti, jo je treba uporabiti.

Enote biološke aktivnosti, za katere ne obstajajo objavljeni podatki, se morajo izraziti na tak način, da omogočajo nedvoumno informacijo o aktivnosti sestavin, npr. navedbo imunološkega učinka, na podlagi katerega se določa odmerki.

### 4. Farmaceutski razvoj

Podati je treba obrazložitev glede izbire sestave, sestavin in vsebnika in to podpreti z znanstvenimi podatki o farmaceutskem razvoju. Treba je navesti in obrazložiti presežek. Dokazati je treba učinkovitost sistema konzerviranja.

#### B. OPIS POSTOPKA IZDELAVE KONČNEGA IZDELKA

Opis postopka izdelave, ki spremlja vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v skladu s členom 12(3)(d) je treba izdelati tako, da bo podan ustrezen opis narave uporabljenih postopkov.

V ta namen je treba, da opis vsebuje najmanj:

- različne faze izdelave (vključno s postopki čiščenja), tako da je možno opraviti oceno ponovljivosti postopka izdelave ter oceno tveganj škodljivih učinkov na končne izdelke, kot je na primer mikrobiološka kontaminacija,
- v primeru neprekinjene izdelave, popolne podatke o previdnostnih ukrepih za zagotavljanje homogenosti in konsistentnosti med serijami končnega izdelka,
- navedbo snovi, ki jih med izdelavo ni možno reciklirati,
- podatke o mešanju, skupaj z podrobnimi podatki o količini vseh uporabljenih snovi,
- navedbo o fazi izdelave v kateri se opravi vzorčenje za kontrolne preskuse med izdelavo.

#### C. IZDELAVA IN KONTROLA VHODNIH SNOVI

Za potrebe tega odstavka so „vhodne snovi“ vse sestavine, ki so bile uporabljene v izdelavi imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini. Gojišče za celične kulture, ki se uporablja v izdelavi zdravilne učinkovine se šteje kot ena vhodna snov.

V primeru:

- da zdravilna učinkovina ni opisana v *Evropski farmakopeji* ali farmakopeji države članice,  
ali
- če je bila zdravilna učinkovina, ki je opisana v *Evropski farmakopeji*, ali v farmakopeji države članice, pripravljena po postopku, za katerega je verjetno, da lahko pušča nečistote, ki jih farmakopeja ne navaja in je za katere je monografija farmakopeje neprimerna za ustrezno kontrolo kakovosti zdravilne učinkovine,



ki jo izdeluje oseba, ki je različna od predlagatelja, se lahko predlagatelj dogovori, do bo izdelovalec zdravilne učinkovine opis podrobnega postopka izdelave, kontrole kakovosti med izdelavo ter validacijo procesa direktno dostavil pristojnim organom. V tem primeru mora izdelovalec dostaviti predlagatelju vse potrebne podatke, ki bi lahko bili potrebni pri prevzemanju odgovornosti za zdravilo. Izdelovalec mora predlagatelju pisno potrditi, da zagotavlja konsistentnost med serijami ter da ne bo spreminjal procesa izdelave ali specifikacij brez obveščanja predlagatelja. Dokumente in podrobne podatke, ki spremljajo vlogo za tako spremembo, je treba dostaviti pristojnim organom.

Podrobni podatki ter dokumentacija, ki spremlja vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v skladu s členom 12(3)(i) in (j) ter členom 13(1), morajo vsebovati rezultate kontrole kakovosti vseh uporabljenih sestavin ter biti dostavljeni v skladu z naslednjimi pogoji.

## 1. Vhodne snovi, ki jih naštevajo farmakopeje

Monografije *Evropske farmakopeje* se uporabljajo za vse snovi, ki so v njej objavljene.

Za ostale snovi lahko vsaka država članica zahteva, da se upošteva njena nacionalna farmakopeja kadar gre za izdelke, ki se izdelujejo na njenem ozemlju.

Za sestavine, ki izpolnjujejo zahteve *Evropske farmakopeje* ali farmakopeje ene od držav članic se šteje, da v zadostni meri izpolnjujejo pogoje iz člena 12(3)(i). V tem primeru se lahko opis analitskih metod nadomesti s podrobnim sklicem na zadevno farmakopejo.

Sklic na farmakopeje tretjih držav se lahko dovoli v primerih, kjer snov ni opisana niti v *Evropski farmakopeji* niti v nacionalni farmakopeji; v tem primeru je treba predložiti farmakopejo in po potrebi priložiti prevode, za kar je odgovoren predlagatelj.

Barvila morajo v vseh primerih ustrezati zahtevam Direktive Sveta 78/25/EGS.

Rutinski testi, ki se izvajajo na vsaki seriji vhodne snovi, morajo biti taki, kot so navedeni v vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom. Če se uporabljajo še drugi preskusi, ki so navedeni v farmakopeji, je treba predložiti dokaze, da vhodna snov ustreza zahtevam glede kakovosti iz zadevne farmakopeje.

V primerih, če specifikacija, ali druga določila, ki jih vsebuje monografija *Evropske farmakopeje*, ali nacionalna farmakopeja države članice ne bi bila zadostna za zagotavljanje kakovosti snovi, lahko pristojni organi od predlagatelja dovoljenja za promet z zdravilom zahtevajo ustreznejše specifikacije.

Pristojni organi morajo obvestiti organe, odgovorne za zadevno farmakopejo. Predlagatelj dovoljenja za promet z zdravilom mora pristojnim organom predložiti podatke o domnevni pomanjkljivosti ter o dodatnih uporabljenih specifikacijah.

V primerih, kjer vhodna snov ni opisana niti v *Evropski farmakopeji* niti v farmakopeji države članice, se lahko sprejme skladnost z monografijo farmakopeje tretje države; v takih primerih mora predlagatelj predložiti kopijo monografije ter priložiti validacijo postopkov preskušanj, ki jih monografija vsebuje, ter kjer je to potrebno, prevod. Za zdravilne učinkovine je treba dokazati, da je monografija ustrežna za kontrolo njihove kakovosti.

## 2. Vhodne snovi, ki niso opisane v farmakopeji

### 2.1 Vhodne snovi biološkega izvora

Opis je potreben v obliki monografije.

Kjer koli je to možno, mora izdelava cepiva temeljiti na sistemu matične serije ter na vzpostavljenih celičnih bankah. Pri izdelavi imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini, izdelanih iz serumov, je treba prikazati izvor, splošno zdravstveno in imunološko stanje proizvodne živali; treba je uporabljati opredeljeni zbir izvornega materiala.

Treba je opisati in dokumentirati izvor in zgodovino vhodne snovi. Pri genetsko pridobljenih snoveh mora ta informacija vsebovati podatke, kot so opis začetnih celic ali sevov, pripravo ekspresijskega vektorja (ime, izvor, funkcija replikona, ojačevalec promotorja ter druge regulacijske elemente), kontrolo zaporedja učinkovito vrinjene DNK ali RNK, oligonukleotidno zaporedje plazmidnega vektorja v celicah, uporabljeni plazmid za kotransfekcijo, dodane ali izbrisane gene, biološke lastnosti končno spremenjenih celic ter izražene gene, število kopij ter gensko stabilnost.

Matični material, vključno s celičnimi bankami ter surovim serumom za proizvodnjo anti-seruma je treba preskusiti na istovetnost ter na prisotnost naključnih snovi.

Treba je predložiti informacije o uporabljenih snoveh biološkega izvora za vsako fazo postopka izdelave. Te informacije morajo vsebovati naslednje:

- podatke o izvoru materiala;
- podrobnosti o predelavi, čiščenju in inaktivaciji, skupaj s podatki o validaciji teh procesov ter kontrol med procesom;
- podrobnosti o preskusih na onesnaženost, narejenih na vsaki seriji.

Če se ugotovi ali sumi na prisotnost naključnih snovi, je treba material zavreči ali ga uporabiti le v izjemnih okoliščinah, le kadar nadaljnja predelava izdelka zagotavlja, da se te snovi lahko odstranijo in/ali inaktivirajo; odstranitev in/ali inaktivacijo teh naključnih snovi je treba dokazati.

Pri uporabi celičnih bank, mora biti dokazano, da se lastnosti celic niso spremenile vse do najvišje ravni prenosa med procesom izdelave.

Pri živih atenuiranih cepivih je treba podati dokaz o stabilnosti lastnosti atenuiranja matičnega materiala.

Na zahtevo je treba zagotoviti vzorce biološkega vhodne snovi ali reagentov, uporabljenih v postopkih preskušanja, da bi omogočili pristojnemu organu izvedbo preskusov preverjanja.

## 2.2 Vhodna snov ne-biološkega izvora

Opis je treba podati v obliki monografije po naslednjih postavkah:

- ime vhodne snovi, ki izpolnjuje zahteve točke 2 dela A in mora biti dopolnjena z blagovnim ali znanstvenim sinonimom,
- opis vhodne snovi v podobni obliki, kakor jo *Evropska farmakopeja* uporablja za opisih snovi,
- funkcija vhodne snovi,
- metode identifikacije,
- čistoto je treba opisati glede na celotno količino predvidenih nečistot, posebno tistih, ki bi utegnile imeti škodljive učinke in če je treba tudi tistih, ki bi v kombinaciji snovi, na katere se vloga nanaša, lahko imele neželen vpliv na stabilnost zdravila ali bi popačile rezultate analiz. Treba je podati kratek opis o preskusih, ki se opravljajo za določanje čistote vsake posamezne serije vhodne snovi,
- vse možne posebne previdnostne ukrepe med shranjevanjem vhodne snovi in po potrebi rok uporabnosti.

## D. POSEBNI UKREPI ZA PREPREČEVANJE PRENOSA ŽIVALSKÉ SPONGIFORMNE ENCEFALOPATIJE

Predlagatelj mora dokazati, da se zdravilo za uporabo v veterinarski medicini izdeluje v skladu z Navodili za zmanjšanje tveganja prenosa povzročiteljev živalske spongiformne encefalopatije z zdravili za uporabo v veterinarski medicini in z dopolnili navodil, ki jih je objavila Evropska skupnost v zvezku 7 publikacije „Pravil, ki urejajo zdravila v Evropski skupnosti“.

## E. KONTROLNI PRESKUSI NA VMESNIH FAZAH POSTOPKA IZDELAVE

1. Podrobni podatki ter dokumentacija, ki spremlja vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, v skladu z členom 12(3)(i) ter (j) in členom 13(1) mora vključevati podrobne podatke, ki se nanašajo na kontrolne preskuse, ki se izvajajo v vmesni fazi postopka izdelave zato, da se zagotovi konsistentnost procesa izdelave in končnega izdelka.

2. Pri inaktiviranih ali detoksificiranih cepivih, je treba inaktivacijo ali detoksifikacijo preskusiti med vsakim procesom izdelave, ki neposredno sledi procesu inaktivacije ali detoksifikacije.

#### F. KONTROLNI PRESKUSI KONČNEGA IZDELKA

Podrobni podatki ter dokumentacija, ki spremlja vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v skladu s členom 13(3)(i) ter (j) in členom 13(1), mora vsebovati podrobne podatke, ki se nanašajo na preskuse končnega izdelka. V primerih, kjer obstajajo ustrezne monografije, in če se uporabljajo postopki preskušanja ter mejne vrednosti, ki so drugačne od tistih, ki jih navaja monografija *Evropske farmakopeje*, ali v odsotnosti le-te, nacionalna farmakopeja države članice, je treba predložiti dokaz, da bi končni izdelek, če bi se preskus izvajal v skladu s temi monografijami, lahko ustrezal farmakopejskim zahtevam za zadevno farmacevtsko obliko. Vloga za pridobitev dovoljenja za promet mora vsebovati seznam preskusov, ki se izvajajo na reprezentativnih vzorcih za vsako serijo končnega izdelka. Treba je navesti pogostost preskusov, ki se ne izvajajo na vsaki seriji. Navesti je treba meje za sproščanje.

##### 1. Splošne lastnosti končnega izdelka

Nekateri preskusi splošnih lastnosti izdelka morajo biti priloženi med preskuse končnega izdelka, tudi če so bili izvedeni med procesom izdelave.

Ti preskusi se morajo, kjer koli to ustreza, nanašati na preskus enakomernosti mase in najvišja dovoljena odstopanja, na mehanske, fizikalne, kemijske ali mikrobiološke preskuse, fizikalne lastnosti kot so gostota, pH, lomni količnik itd. Za vsako od teh lastnosti mora predlagatelj za vsak primer posebej določiti specifikacije in meje odstopanja.

##### 2. Identifikacija in določanje vsebnosti zdravilne(ih) učinkovin(e)

Za vse preskuse je treba pripraviti dovolj podrobne opise metod preskušanja končnega izdelka, tako da jih je mogoče takoj ponoviti.

Preskus biološke aktivnosti zdravilne(ih) učinkovin(e) je treba izvesti bodisi na povprečnem reprezentativnem vzorcu proizvodne serije, ali pa na več odmernih enotah, ki se analizirajo posamično.

Kjer je to potrebno, je treba izvesti specifičen preskus identifikacije.

V nekaterih izjemnih primerih, kjer zaradi vsebnosti številnih zdravilnih učinkovin ali pa zaradi zelo nizkih vsebnosti potrebna zapletena raziskava, težko izvedljiva v vsaki proizvodni seriji, se določanje vsebnosti ene ali več bi preskušanje zdravilnih učinkovin v končnem izdelku lahko opusti, pod izrecnim pogojem, da se določanja vsebnosti izvedejo v vmesnih fazah postopka izdelave. Opuščanje pa se ne sme razširiti na opredelitev zadevnih učinkovin. Ta poenostavljen način je treba dopolniti z metodo količinskega vrednotenja, ki pristojnemu organu omogoči, da preverjanje skladnosti imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini s specifikacijo potem, ko je že bilo dano v promet.

##### 3. Identifikacija ter določanje vsebnosti dodatkov

Če so postopki preskušanja na voljo, je treba količino in lastnosti dodatkov ter njihovih sestavin preskusiti na končnem proizvodu.

##### 4. Identifikacija in določanje vsebnosti pomožnih snovi

Če je treba, je treba za pomožne snovi opraviti najmanj preskus identifikacije.

Predlagani postopek za identifikacijo barvil mora omogočati, da se preveri ali so barvila dovoljena v skladu z Direktivo 78/25/EGS.

Obvezen je preskus za določitev zgornje in spodnje mejne vrednosti za konzervansih; obvezen je preskus zgornje meje za katero koli drugo pomožno snov, ki bi utegnila povzročiti škodljive učinke.

##### 5. Preskusi varnosti

Poleg rezultatov preskusov, ki jih je treba predložiti v skladu z delom 7 te priloge, je treba predložiti podrobne podatke o preskusih varnosti. Prednostno so to študije o prevelikem odmerjanju, ki jih je treba opraviti na najmanj eni od najbolj občutljivih ciljnih živalskih vrst ter vsaj na tisti priporočeni način dajanja zdravila, ki predstavlja največje tveganje.

**6. Preskus sterilnosti in čistote**

Treba je opraviti ustrezne preskuse, da se dokaže odsotnost kontaminacije z naključnimi snovmi ali drugimi snovmi, glede na naravo imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini ter metode in pogoje izdelave.

**7. Inaktivacija**

Kjer to ustreza, je treba na izdelku v končnem vsebniku izvesti preskus preverjanja inaktivacije.

**8. Rezidualna vlaga**

Vsaka serija lipofiliziranega proizvoda mora biti preskušena na rezidualno vlago.

**9. Konsistentnost med serijami**

Da se zagotovi, da je učinkovitost proizvoda ponovljiva med serijami in da se dokaže skladnosti s specifikacijami, je treba na vsaki končni količini ali vsaki seriji končnega proizvoda izvesti in vitro ter in vivo preskus potence, z ustreznimi mejami zaupanja, vključno z ustreznimi referenčnimi snovmi, kadar so te na voljo; v izjemnih okoliščinah, se lahko preskus potence izvede v vmesni fazi postopka izdelave, čim pozneje v postopku izdelave.

**G. TESTI STABILNOSTI**

Podrobni podatki in dokumentacija, ki spremlja vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v skladu s členom 12(3)(f) ter (i) mora biti predložena v skladu z naslednjimi zahtevami.

Treba je podati opis preskusov glede predlagana roka uporabnosti. Ti preskusi morajo biti obvezno študije v dejanskem času; izvedene morajo biti na zadostnem številu serij, izdelanih v skladu z opisanim postopkom izdelave ter na izdelkih, ki so shranjeni v končnih vsebnikih. Ti preskusi morajo vključevati preskuse biološke in fizikalno-kemijske stabilnosti.

Sklepne ugotovitve morajo vsebovati rezultate preskušanj, ki opravičujejo predlagani rok uporabnosti pod vsemi predlaganimi pogoji shranjevanja.

V primerih, ko se zdravila dajejo pomešana med hrano, je treba po potrebi podati informacijo o roku uporabnosti izdelka v različnih fazah mešanja, kadar se vmešavajo v skladu s priporočenimi navodili.

Če končni izdelek pred uporabo zahteva rekonstitucijo, so potrebni podatki o predlaganem roku uporabnosti za izdelek, rekonstituiran v skladu s priporočili. Treba je predložiti podatke, ki podpirajo predlagani rok uporabnosti za rekonstituirani izdelek.

**DEL 7****Preskušanje varnosti****A. UVOD**

1. Preskusi varnostni morajo prikazati možna tveganja zaradi imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini, do katerih lahko pride pod predlaganimi pogoji uporabe pri živalih: tveganja je treba ovrednotiti glede na možne koristi zdravila.

Kadar imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini vsebujejo žive organizme, posebno tiste, ki bi se lahko razširili prek cepljenih živali, je treba oceniti možna tveganja za necepljene živali iste živalske vrste ali za druge morebitno izpostavljene živalske vrste.

2. Podrobne podatke ter dokumentacijo, ki spremlja vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v skladu s členom 12(3)(j) ter 13(1) je treba predložiti v skladu z zahtevami oddelka B.
3. Države članice morajo zagotoviti, da bodo laboratorijski preskusi izvedeni v skladu z načeli dobre laboratorijske prakse, kakor to določata direktivi Sveta 87/18/EGS ter 88/320/EGS.

**B. SPLOŠNE ZAHTEVE**

1. Preskusi varnosti se morajo izvesti na ciljni živalski vrsti.
2. Odmerek mora biti tista količina zdravila, ki je predlagana za uporabo ter mora vsebovati najvišji titer ali potenco, na katero se vloga nanaša.
3. Vzorec za preskušanje varnosti mora biti vzet iz serije ali serij, izdelanih v skladu s procesom izdelave, opisanim v vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom.

**C. LABORATORIJSKI PRESKUSI****1. Varnost dajanja enega odmerka**

Imunološko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini je treba dajati v priporočenem odmerku ter na vsak predlagan način za vsako živalsko vrsto in kategorijo, ki ji je zdravilo namenjeno z, vključno z živalmi z najmanjšo starostjo, še primerno za dajanje zdravila. Živali je treba opazovati ter pregledovati na znake sistemskih ali lokalnih reakcij. Kjer je to ustrezno, morajo te študije vključevati podrobne post-mortem makroskopske in mikroskopske preiskave mesta injiciranja. Zabeležiti je treba tudi ostala objektivna merila, kot so na primer rektalna temperatura ter meritve proizvodnosti.

Živali je treba opazovati in pregledovati dokler reakcij ni moč več pričakovati, vendar mora biti v vseh primerih doba opazovanja in pregledovanja najmanj 14 dni po dajanju zdravila.

**2. Varnost enkratnega dajanja zdravila v prekomernem odmerku**

Prekomerni odmerek imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini je treba na priporočen način dajati živalim iz najbolj občutljivih kategorij ciljne živalske vrste. Živali je treba opazovati ter pregledovati na znake sistemskih in lokalnih reakcij. Zabeležiti je treba tudi ostala objektivna merila, kot so rektalna temperatura ter meritve proizvodnosti.

Živali je treba opazovati in pregledovati še najmanj 14 dni po dajanju zdravila.

**3. Varnost pri ponovljenem dajanju enega odmerka**

Možno je zahtevati ponovljeno dajanje enega odmerka zdravila, da se ugotovijo škodljivi učinki, ki jih povzroča tovrstno dajanje zdravila. Te preskuse je treba izvesti pri najbolj občutljivih kategorijah ciljne živalske vrste, zdravilo pa je treba dajati na priporočen način.

Živali je treba opazovati in pregledovati najmanj 14 dni od zadnjega dne dajanja zdravila na znake sistemskih ali lokalnih reakcij. Zabeležiti je treba tudi ostala objektivna merila, kot so rektalna temperatura ter meritve proizvodnosti.

**4. Pregled reproduktivnega delovanja**

Pregled reproduktivnega delovanja je treba izvesti takrat, kadar podatki nakazujejo, da bi lahko vhodna snov iz katere se zdravilo izdeluje, lahko predstavljala rizični faktor. Reprodaktivno sposobnost samcev ter bregjih in nebregjih samic je treba preiskati tako, da se uporabi priporočen odmerek za vsak priporočen način dajanja zdravila. Poleg tega je treba preučiti škodljive učinke na potomstvo, kot tudi teratogene in abortivne učinke.

Te študije so lahko del varnostnih študij, opisane v odstavku 1.

**5. Pregled imunoloških funkcij**

V primeru, da bi imunološko zdravilo za uporabo v veterinarski medicini lahko imelo škodljivi učinek na imunski odziv cepljene živali ali vpliv na potomstvo, je treba izvesti ustrezne preskuse imunoloških funkcij.

**6. Posebne zahteve za živa cepiva:****6.1 Širjenje vakcinalnega seva**

Preučiti je treba širjenje vakcinalnega seva iz cepljene na necepljeno ciljno žival, kadar se zdravilo daje na tisti priporočen način, pri katerem bi najverjetneje prišlo do širjenja. Poleg tega je morda treba preučiti razširitev na neciljno živalsko vrsto, ki bi lahko bila močno dovzetna za živi vakcinalni sev.

### 6.2 Diseminacija v cepljeni živali

Blato, urin, mleko, jajca, izločki iz nosu in ust ter druge izločke je treba preskusiti na prisotnost organizmov. Poleg tega se lahko zahtevajo študije diseminacije vakcinalnega seva v telesu, s posebno pozornostjo na predilekcijska mesta za replikacijo organizmov. V primeru živega cepiva proti dobro znanim zoonoznim boleznim pri živalih za proizvodnjo hrane je izvedba teh študij potrebna.

### 6.3 Vračanje virulence atenuirani vakcini

Vračanje virulence je treba raziskati z materialom iz stopnje prehoda med matično kulturo in končnim izdelkom, ki je najmanj oslavljen. Začetno cepljenje je treba opraviti s priporočenim načinom dajanja zdravila, pri katerem bi najverjetneje prišlo do vračanje virulence. Treba je najmanj pet zaporednih prehodov skozi živali iz ciljne vrste. Tam, kjer to tehnično ni izvedljivo zaradi nesposobnosti organizma, da bi se lahko ustrezno repliciral, je treba pri ciljni živalski vrsti izvesti največ možnih prehodov. Po potrebi je treba izvesti *in vitro* razmnoževanje organizma med dvema *in vivo* prehodoma. Prehode je treba izvesti s takim načinom dajanja zdravila, ki bi najverjetneje lahko privedel do vračanja virulence.

### 6.4 Biološke lastnosti vakcinalnega seva

Potrebni bodo morda še drugi testi za določanje čim natančnejših bioloških lastnosti vakcinalnega seva (npr. nevrotropizem).

### 6.5 Rekombinacija ali genomske preureditve sevov

Treba je podati obrazložitev verjetnosti rekombinacije genomske preureditve z divjimi ali drugimi sevi.

## 7. Študije zaostankov

Običajno pri imunoloških zdravilih za uporabo v veterinarski medicini ni treba izvajati študij zaostankov. Vendar pa v primerih, ko se pri izdelavi imunoloških zdravil uporabljajo dodatki in/ali konzervansi, je treba upoštevati možnost zaostankov v živilih. Po potrebi je treba preučiti učinke teh zaostankov. Poleg tega je v primeru živega cepiva proti zoonoznim boleznim možno zahtevati poleg študij, opisanih v odstavku 6.2, določitev zaostankov na mestu injiciranja.

Predlog karence zdravila je treba izdelati ter njeno ustreznost obrazložiti v povezavi z drugimi predhodno opravljenimi študijami o zaostankih.

## 8. Interakcije

Treba je prikazati vse znane interakcije z drugimi zdravili.

### D. TERENSKÉ ŠTUDIJE

Razen v primeru ko je to upravičeno, je treba rezultate laboratorijskih študij dopolniti s podatki iz študij na terenu.

### E. EKOTOKSIČNOST

Namen študije ekotoksičnosti imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini je ocena možnih škodljivih učinkov, ki bi jih uporaba zdravila lahko povzročila v okolju ter določitev previdnostnih ukrepov, potrebnih za zmanjševanje takih tveganj.

Ocena ekotoksičnosti je obvezna pri vsaki vlogi za izdajo dovoljenja za promet z imunološkim zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, razen pri vlogah, ki so bile vložene v skladu s členoma 12(3)(j) in 13(l).

Oceno je treba izvesti v dveh fazah.

Prva faza ocene je vedno obvezna: preiskovalec mora oceniti potencialni obseg izpostavljenosti okolja zadevnemu zdravilu, njegovim zdravilnim učinkovinam ali ustreznim metabolitom, pri tem pa mora upoštevati:

— ciljne živalske vrste ter predlagano shemo uporabe (npr. masovno ali individualno zdravljenje živali),



- način dajanja zdravila, še posebno obseg možnega prehajanja zdravila v okoljske sisteme,
- možno izločanje zdravila, njegovih zdravilnih učinkovin ali ustreznih metabolitov iz zdravljenih živalih v okolje ter obstojnost teh izločkov,
- odlaganje neporabljenih ali odpadnih snovi.

V primeru, da zaključki iz prve faze nakazujejo potencialno izpostavljenost okolja zdravilu, mora predlagatelj izvesti še drugo fazo ter oceniti potencialno ekotoksičnost. V ta namen mora upoštevati obseg ter trajanje izpostavljenosti okolja zdravilu ter informacije, pridobljene med izvajanjem ostalih preskusov in preskušanj, ki jih zahteva ta direktiva, o fizikalno-kemijskih, farmakoloških in/ali toksikoloških lastnostih spojine. Kadar je to potrebno, je treba izvesti nadaljnje študije o vplivih zdravila (zemlja, voda, zrak, vodni sistemi, ne-ciljni organizmi).

Te nadaljnje študije je treba izvesti v skladu s protokoli preskušanj, ki jih določa Priloga V k Direktivi Sveta 67/548/EGS, ali, kjer končni cilj v protokolih ni ustrezno zajet, v skladu z drugimi mednarodno priznanimi protokoli o imunoloških zdravilih za uporabo v veterinarski medicini in/ali zdravilnih učinkovinah in/ali izločenih metabolitih, kakor je ustrezno. Število in vrste preskusov ter merila za vrednotenje so odvisni od stopnje znanstvenega napredka v času, ko je bila vloga vložena.

## DEL 8

### Preskušanje učinkovitosti

#### A. UVOD

1. Namen preskušanj, ki jih opisuje ta del, je dokazati ali potrditi učinkovitost imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini. Vse trditve predlagatelja glede lastnosti, učinkov ter uporabe zdravila morajo biti podprte z rezultati specifičnih preskušanj, in jih mora vsebovati vloga za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom.
2. Podrobni podatki ter dokumentacija, ki spremlja vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v skladu s členom 12(3)(j) ter 13(1) mora biti vložena v skladu s spodaj navedenimi določili.
3. Vsa veterinarska klinična preskušanja je treba izvesti v skladu v točno določenim protokolom preskušanja, ki mora biti pisno dokumentiran pred začetkom preskušanja. Zaščita poskusnih živali mora biti pod veterinarskim nadzorom ter jo je treba v celoti upoštevati med izvajanjem katerega koli protokola preskušanja ter skozi celotno izvajanje preskušanja.

Potrebni so predhodno določeni sistematični pisni postopki organizacije, izvajanja, zbiranja podatkov, dokumentiranja ter preverjanja kliničnih preskušanj.

4. Pred začetkom vsakega preskušanja je za uporabo živali v preskušanju treba pridobiti in dokumentirati soglasje lastnika. Še posebno mora biti lastnik živali pisno obveščen o posledicah sodelovanja v preskušanju glede poznejše oddaje zdravljenih živali ali pridobivanja živil iz tako zdravljenih živali. Kopijo tega obvestila, podpisano in datirano s strani lastnika živali, je treba vključiti v dokumentacijo o preskušanju.
5. Razen v primeru, če je bilo preskušanje izvedeno s slepim testom, se morajo določila členov 58, 59 in 60 glede označevanja analogno nanašati na označevanje formulacij, namenjenih za uporabo v veterinarskih kliničnih preskušanjih. V vseh primerih mora biti na nalepki jasen in neizbrisljiv napis „samo za uporabo v veterinarskem kliničnem preskušanju“.

#### B. SPLOŠNE ZAHTEVE

1. Izbor seva vakcin je treba upravičiti glede na epizootične podatke.
2. Preskušanje učinkovitosti, izvedeno v laboratoriju, morajo biti kontrolirani preskusi in vključevati nezdravljene kontrolne živali.

Na splošno morajo biti ta preskušanja podprta s preskušnji, izvedenimi v terenskih pogojih, vključno z nezdravljenimi kontrolnimi živalmi.

Vsa preskušanja je treba opisati dovolj podrobno, da bi jih bilo možno ponoviti v kontrolnih preskušanjih, ki se opravljajo na zahtevo pristojnih organov. Preiskovalec mora izkazati veljavnost vseh uporabljenih tehnik. Vse rezultate je treba predstaviti karseda natančno.

Poročati je treba o vseh dobljenih rezultatih, bodisi ugodnih ali neugodnih.

3. Učinkovitost imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini je treba dokazati za vsako kategorijo vsake živalske vrste, ki za katero se priporoča cepljenje in to za vsak priporočen način dajanja zdravila in ob uporabi predlagane sheme dajanja zdravila. Vpliv pasivno pridobljenih protiteles in maternalnih protiteles na učinkovitost cepiva je treba ustrezno oceniti. Vsako trditev glede nastopa ali trajanja zaščite je treba podpreti s podatki preskušanj.
4. Treba je dokazati učinkovitost vsake sestavine večvalentega in kombiniranega imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini. Če je zdravilo namenjeno za dajanje v kombinaciji ali istočasno z nekim drugim zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, morata biti kompatibilni.
5. Kadar koli je zdravilo sestavni del vakcinarske sheme, ki jo priporoča predlagatelj, je treba dokazati sprožilni ali poživilni učinek, ali kako zdravilo prispeva k učinkovitosti sheme v celoti.
6. Uporabljeni odmerek mora biti tista količina zdravila, ki bo priporočena za uporabo in mora vsebovati najnižji titer ali potenco, za katero je vloga vložena.
7. Vzorci, ki se uporabljajo za preskušanje učinkovitosti je treba vzeti iz serije ali več serij, izdelanih v skladu s procesom izdelave, opisanim v vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom.
8. Pri diagnostičnih imunoloških zdravilih za uporabo v veterinarski medicini, ki se dajejo živalim, mora predlagatelj prikazati način tolmačenja reakcije na zdravilo.

#### C. LABORATORIJSKI POSKUSI

1. V principu je treba dokazati učinkovitost v dobro kontroliranih laboratorijskih pogojih s stimulacijo, po dajanju imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini ciljnim živalim pod priporočenimi pogoji uporabe. Če je to mogoče, morajo biti pogoji, pod katerimi je izvedena stimulacija, čim bolj podobni naravnim pogojem infekcije, na primer glede na količino stimuliranega organizma ter način dajanja stimulansa.
2. Če je le možno, je treba dokumentirati imunske mehanizme (celično/humoralni, lokalno/sistemski imunoglobulinski razredi), ki se sprožijo po dajanju imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini ciljnim živalim na priporočen način.

#### D. PRESKUŠANJA NA TERENU

1. Razen v primeru, ko je to upravičeno, je treba rezultate laboratorijskih preskusov dopolniti s podatki preskušanj na terenu.
2. Če laboratorijski preskusi ne dokazujejo učinkovitosti, je lahko sprejemljiva tudi samo izvedba terenskih preskušanj.

### DEL 9

#### **Podrobni podatki ter dokumentacija o preskusih varnosti ter preskušanih učinkovitosti imunoloških zdravil za uporabo v veterinarski medicini**

##### A. UVOD

Kot je to običajno v znanosti, mora dokumentacija o študijah varnosti ter študijah učinkovitosti vključevati uvod, v katerem je opredeljen predmet ter predstavitev preskusov, izvedenih v skladu z deloma 7 in 8, kakor tudi povzetek in sklicevanja na objavljeno literaturo. V primeru, da so preskusi in preskušanja, navedeni v delih 7 in 8 izpuščeni, je to treba navesti in obrazložiti.

##### B. LABORATORIJSKE ŠTUDIJE

Za vse študije je treba predložiti naslednje:

1. povzetek;
2. ime organa, ki je študije izvajal;

3. podroben protokol preskušanja z opisom uporabljenih metod, opreme, instrumentov in materialov, podatke kot so živalska vrsta, pasma ali rod, kategorija živali, od kod živali izhajajo, identifikacijska številka živali, pogoji, pod katerimi so živali bile vzrejene in krmljene (med drugim je treba navesti ali so bile proste določenih patogenih organizmov in/ali protiteles, vrsto ter količino krmnih dodatkov, ki jih je vsebovala krma), odmerek, način dajanja zdravila, shema dajanja zdravila ter datumi dajanja zdravila ter opis statističnih metod obdelave podatkov;
4. za kontrolne živali, ali da so prejele placebo ali niso bile zdravljene;
5. vsa splošna in posamezna opažanja ter pridobljene rezultate (s povprečji ter standardnimi odstopanji), bodisi ugodna ali neugodna. Podatke je treba dovolj podrobno opisati, da bi bila možna kritična ocena neodvisno od interpretacije, avtorja. Neobdelane podatke je treba predstaviti v obliki tabele. Rezultate lahko spremljajo razlage in ilustracije v obliki kopij zapisov, fotomikrografov itd.;
6. značilnosti, pogostost ter trajanje opaženih stranskih učinkov;
7. število živali, ki so bile predčasno izločene iz raziskav ter razloge za izločitev;
8. statistične analize rezultatov, če to zahteva program preskušanja ter razhajanja v podatkih;
9. pojav in potek morebitne bolezni, ki se je med tem pojavila;
10. vse podatke o zdravljenih (razen tistih, ki se jih preskuša), ki jih je bilo treba dajati med potekom preskušanja;
11. objektivno razpravo o dobljenih rezultatih, ki bo privedla do sklepa o varnosti in učinkovitosti zdravila.

#### C. TERENSKÉ ŠTUDIJE

Podrobne podatke o terenskih študijah je treba podrobno predstaviti, da bi bila možna objektivna ocena. Podatki morajo zajemati:

1. povzetek;
2. ime, naslov, funkcijo in usposobljenost pooblaščenega preiskovalca;
3. kraj in datum dajanja zdravila, ime in naslov lastnika živali;
4. podrobnosti o protokolu preskušanja z opisom uporabljenih metod, opreme in materialov, podrobnosti o načinu dajanja zdravila, shemi dajanja zdravila, odmerku, kategorijah živali, trajanju opazovanja, serološki odziv ter druge preiskave, izvedene na živalih po dajanju zdravila.
5. za kontrolne živali podatek, ali so dobile placebo, ali niso bile zdravljene;
6. identifikacijo o zdravljenih in kontrolnih živalih (skupinsko ali individualno, kot pač ustreza), kot so živalska vrsta, pasma in rod, starost, teža, spol, fiziološko stanje;
7. kratek opis metode reje in krmljenja, z navedbo lastnosti in količin dodatkov v krmi, ki jih krma vsebuje;
8. vse podrobne podatke o opažanjih, delovanju ter rezultatih (z navedbo povprečij in standardnih odstopanj); navesti je treba posamezne podatke, kadar so bili preskusi in meritve opravljene na posameznih živalih;
9. vsa opažanja in rezultate študij, bodisi ugodna ali neugodna, z izčrpnim poročilom o opažanjih ter rezultatih objektivnih preskusov o aktivnosti, potrebnih za ovrednotenje zdravila; uporabljene tehnike je treba specificirati ter pojasniti pomen razhajanj pri rezultatih;
10. učinek na proizvodnost živali (npr. valjenje jajc, proizvodnja mleka, reproduktivne funkcije);
11. število živali, ki so bile predčasno izločene iz preskušanja ter razloge za izločitev;
12. lastnosti, pogostost ter trajanje opaženih škodljivih učinkov;
13. pojav in potek morebitne bolezni, ki se je medtem pojavila;

14. vse podatke o zdravlilih (razen tistih, ki se jih preskuša), ki so bila dana živali pred ali hkrati s preskušanim zdravilom ali med dobo opazovanja; podatke o medsebojnem delovanju;
15. objektivno razpravo o dobljenih rezultatih, ki bo privedla do sklepa o varnosti in učinkovitosti zdravila.

#### D. SPLOŠNI ZAKLJUČKI

Treba je podati splošne zaključke o vseh rezultatih preskusov in preskušanj, izvedenih v skladu z dela 7 in 8. Zaključki morajo vsebovati objektivno razpravo o dobljenih rezultatih, na osnovi katere je možen sklep o varnosti in učinkovitosti imunološkega zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

#### E. BIBLIOGRAFSKA SKLICEVANJA

Bibliografska sklicevanja, navedena v povzetku, opredeljenem v delu, A je treba podrobno navesti.

---

## PRILOGA II

## DEL A

**Razveljavljene direktive in njihove zaporedne spremembe  
(iz člena 96)**

Direktiva Sveta 81/851/EGS (UL L 317, 6.11.1981, str. 1)  
 Direktiva Sveta 90/676/EGS (UL L 373, 31.12.1990, str. 15)  
 Direktiva Sveta 90/677/EGS (UL L 373, 31.12.1990, str. 26)  
 Direktiva Sveta 92/74/EGS (UL L 297, 13.10.1992, str. 12)  
 Direktiva Sveta 93/40/EGS (UL L 214, 24.8.1993, str. 31)  
 Direktiva Komisije 2000/37/ES (UL L 139, 10.6.2000, str. 25)

Direktiva Sveta 81/852/EGS (UL L 317, 6.11.1981, str. 16)  
 Direktiva Sveta 87/20/EGS (UL L 15, 17.1.1987, str. 34)  
 Direktiva Sveta 92/18/EGS (UL L 97, 10.4.1992, str. 1)  
 Direktiva Sveta 93/40/EGS  
 Direktiva Komisije 1999/104/ES (UL L 3, 6.1.2000, str. 18)

## DEL B

**Časovni okvirji za prenos v nacionalno zakonodajo  
(iz člena 96)**

Direktiva	Rok za prenos
Direktiva 81/851/EGS	9. oktober 1983
Direktiva 81/852/EGS	9. oktober 1983
Direktiva 87/20/EGS	1. julij 1987
Direktiva 90/676/EGS	1. januar 1992
Direktiva 90/677/EGS	20. marec 1993
Direktiva 92/18/EGS	1. april 1993
Direktiva 92/74/EGS	31. december 1993
Direktiva 93/40/EGS	1. januar 1995
	1 januar 1998 (člen 1.7)
Direktiva 1999/104/ES	1 januar 2000
Direktiva 2000/37/ES	5 december 2001

## PRILOGA III

## KORELACIJSKA TABELA

Ta direktiva	Dir. 65/65/EGS	Dir. 81/851/EGS	Dir. 81/852/EGS	Dir. 90/677/EGS	Dir. 92/74/EGS
Člen 1 točka 1 in 2	Člen 1 točka 1 in 2	Člen 1(1)			
Člen 1 točka 3		Člen 1(2), alinea 2			
Člen 1 točka 4	Člen 1, točka 3	Člen 1(1)			
Člen 1 točke 5 in 6		Člen 1(2), alinej 3 in 4			
Člen 1 točka 7				Člen 1(2)	
Člen 1 točka 8					Člen 1
Člen 1 točka 9		Člen 5, pododstavek 3, točka 8			
Člen 1 točke 10 do 16		Člen 42b, pododstavek 1			
Člen 1 točka 17		Člen 50a(1), pododstavek 2			
Člen 1 točka 18		Člen 16(1)			
Člen 1 točka 19		Člen 18(1), opomba			
Člen 2		Člen 2(1)			
Člen 3 točka 1, pododstavek 1		Člen 2(2), alinea 1			
Člen 3 točka 1, pododstavek 2		Člen 2(3)			
Člen 3 točka 2				Člen 1(3)	
Člen 3 točke 3 in 4	Člen 1 točke 4 in 5 in Člen 2(3)	Člen 1(1)			
Člen 3 točka 5		Člen 2(2), alinea 3			
Člen 3 točka 6		Člen 1 točka 4			
Člen 4(1)				Člen 1(4)	
Člen 4(2)		Člen 3			
Člen 5		Člen 4(1), pododstavek 1			



Ta direktiva	Dir. 65/65/EGS	Dir. 81/851/EGS	Dir. 81/852/EGS	Dir. 90/677/EGS	Dir. 92/74/EGS
Člen 6		Člen 4(2), pododstavek 1			
Člen 7		Člen 4(1), pododstavek 2			
Člen 8		Člen 4(1), pododstavek 3			
Člen 9		Člen 4(3), pododstavek 1			
Člen 10(1) in (2), pododstavka 1 in 2		Člen 4(4), pododstavka 1 in 2			
Člen 10(2), pododstavek 3					Člen 2(1), pododstavek 2
Člen 11		Člen 4(4), pododstavek 3			
Člen 12(1)		Člen 5, pododstavek 1			
Člen 12(2)		Člen 5, pododstavek 2			
Člen 12(3)(a) do (i)		Člen 5, pododstavek 3, točke 1 do 9	Člen 1, pododstavek 1		
Člen 12(3)(j)		Člen 5, 3. pododstavek, točka 10, 1. pododstavek			
Člen 12(3)(k) do (n)		Člen 5, 3. pododstavek, točke 11 do 14			
Člen 13(1)		Člen 5, 3. pododstavek, točka 10, 2. pododstavek			
Člen 13(2)			Člen 1, pododstavek 2		
Člen 14		Člen 5a			Člen 6
Člen 15(1)		Člen 6			Člen 7(1)
Člen 15(2) in (3)		Člen 7			Člen 7(3)
Člen 16					Člen 4, pododstavek 2
Člen 17(1)					Člen 8
Člen 17(2)					Člen 9
Člen 17(3)					Člen 2(3)
Člen 18					
Člen 19					
Člen 20 prvi odstavek					

Člen 20 drugi odstavek						Člen 9
Člen 21			Člen 8			
Člen 22			Člen 8a			
Člen 23			Člen 9			
Člen 24			Člen 10			
Člen 25			Člen 5b			
Člen 26(1) in (2)			Člen 12			
Člen 26(3)			Člen 15(2)			
Člen 27(1)			Člen 14(1), pododstavek 1			
Člen 27(2)			Člen 14(1), pododstavek 2			
Člen 27(3)			Člen 14(2)			
Člen 27(4) in (5)			Člen 14(3) in (4)			
Člen 28			Člen 15(1)			
Člen 29			Člen 13			
Člen 30			Člen 11			
Člen 31(1)			Člen 16(1)			
Člen 31(2)			Člen 16(2)		Člen 2	
Člen 31(3)			Člen 16(3)			
Člen 32(1)			Člen 17(3)			
Člen 32(2)			Člen 17(1)			
Člen 32(3)			Člen 17(2)			
Člen 32(4)			Člen 17(4)			
Člen 33			Člen 18			
Člen 34			Člen 19			
Člen 35			Člen 20			
Člen 36			Člen 21			
Člen 37			Člen 22(1)			

Ta direktiva	Dir. 65/65/EGS	Dir. 81/851/EGS	Dir. 81/852/EGS	Dir. 90/677/EGS	Dir. 92/74/EGS
Člen 38		Člen 22(2), (3) in (4)			
Člen 39		Člen 23			
Člen 40		Člen 23a			
Člen 41		Člen 23b			
Člen 42		Člen 23c			
Člen 43		Člen 22(5)			
Člen 44		Člen 24			
Člen 45		Člen 25			
Člen 46		Člen 26			
Člen 47		Člen 28(1)			
Člen 48		Člen 28(2)			
Člen 49		Člen 28(3)			
Člen 50		Člen 27			
Člen 51		Člen 27a			
Člen 52		Člen 29			
Člen 53		Člen 31			
Člen 54		Člen 32			
Člen 55(1)		Člen 30(1), pododstavka 1 in 2			
Člen 55(2)		Člen 30(1), pododstavek 3			
Člen 55(3)		Člen 30(2)			
Člen 56		Člen 33			
Člen 57					Člen 3
Člen 58(1) do (3)		Člen 43			
Člen 58(4)		Člen 47			
Člen 59(1)		Člen 44			
Člen 59(2)		Člen 45			

Člen 59(3)						
Člen 60						
Člen 61(1)						
Člen 61(2)						
Člen 61(3)						
Člen 62						
Člen 63						
Člen 64(1)						Člen 2(2)
Člen 64(2)						Člen 7(2)
Člen 65(1)					Člen 50a(1), pododstavka 1 in 3	
Člen 65(2), (3) in (4)					Člen 50a(2), (3) in (4)	
Člen 66					Člen 50b	
Člen 67					Člen 4(3), pododstavek 3	
Člen 68					Člen 1(5)	
Člen 69					Člen 50c	
Člen 70					Člen 4(5)	
Člen 71						Člen 4
Člen 72					Člen 42e	
Člen 73					Člen 42a	
Člen 74					Člen 42c	
Člen 75					Člen 42d	
Člen 76					Člen 42f	
Člen 77(1)					Člen 42gc	
Člen 77(2)					Člen 42b	
Člen 78					Člen 42h	
Člen 79					Člen 42i	
Člen 80(1)					Člen 34, pododstavka 1 in 2	

Ta direktiva	Dir. 65/65/EGS	Dir. 81/851/EGS	Dir. 81/852/EGS	Dir. 90/677/EGS	Dir. 92/74/EGS
Člen 80(2)				Člen 3(1)	
Člen 80(3)		Člen 34, pododstavek 3			
Člen 81(1)		Člen 35		Člen 81(2)	
Člen 3(2)				Člen 3(3)	
Člen 82					
Člen 83		Člen 36			
Člen 84		Člen 37			
Člen 85		Člen 38			
Člen 86				Člen 4, pododstavek 1	
Člen 87		Člen 38a			
Člen 88			Člen 2a		
Člen 89		Člen 42j	Člen 2b		
Člen 90		Člen 39			
Člen 91		Člen 42			
Člen 92					Člen 5
Člen 93		Člen 24a			
Člen 94		Členi 40, 41 in 49, pododstavek 2			
Člen 95		Člen 4(2), pododstavek 2			
Člen 96	—	—	—	—	—
Člen 97	—	—	—	—	—
Člen 98	—	—	—	—	—
PRILOGA I			PRILOGA		
PRILOGA II	—	—	—	—	—
PRILOGA III	—	—	—	—	—