



**ДИРЕКТИВА 2001/82/ЕО НА ЕВРОПЕЙСКИЯ ПАРЛАМЕНТ
И НА СЪВЕТА**

от 6 ноември 2001 година

относно кодекса на Общността за ветеринарните лекарствени
продукти

ЕВРОПЕЙСКИЯТ ПАРЛАМЕНТ И СЪВЕТЪТ НА ЕВРОПЕЙСКИЯ
СЪЮЗ,

като взеха предвид Договора за създаването на Европейската
общност, и по-специално член 95 от него,

като взеха предвид предложението на Комисията,

като взеха предвид становището на Икономическия и социален
комитет ⁽¹⁾,

в съответствие с процедурата, посочена в член 251 от Договора ⁽²⁾,

като имат предвид, че:

- (1) Директива 81/851/ЕИО на Съвета от 28 септември 1981 г. за сближаване на законодателството на държавите-членки относно ветеринарните лекарствени продукти ⁽³⁾, Директива 81/852/ЕИО на Съвета от 28 септември 1981 г. за сближаване на законодателството на държавите-членки относно аналитичните, фармакотоксикологични и клинични стандарти и протоколи за изпитване на ветеринарни лекарствени продукти ⁽⁴⁾, Директива 90/677/ЕИО на Съвета от 13 декември 1990 г., която разширява приложното поле на Директива 81/851/ЕИО за сближаване на законодателството на държавите-членки относно ветеринарните лекарствени продукти и определя допълнителни разпоредби за имунологичните ветеринарни лекарствени продукти ⁽⁵⁾, и Директива 92/74/ЕИО на Съвета от 22 септември 1992 г., която разширява приложното поле на Директива 81/851/ЕИО за сближаване на законите, подзаконите и административните разпоредби относно ветеринарните лекарствени продукти, и която определя допълнителни разпоредби за хомеопатичните ветеринарни лекарствени продукти ⁽⁶⁾, са били често и в значителна степен изменени и допълвани; в интерес на яснотата и рационалността, посочените директиви следва да се кодифицират чрез събирането им в единен текст.
- (2) Основната цел на всички правила за производство и разпространение на ветеринарни лекарствени продукти трябва да бъде опазването за общественото здраве.
- (3) Въпреки това, тази цел трябва да бъде постигната по начини, които няма да възпрепятстват развитието на промишлеността и търговията с лекарствени продукти в рамките на Общността.

⁽¹⁾ ОВ С 75, 15.3.2000 г., стр. 11.

⁽²⁾ Становище на Европейския парламент от 3 юли 2001 г. (все още непубликувано в *Официален вестник*) и Решение на Съвета от 27 септември 2001 г.

⁽³⁾ ОВ L 317, 6.11.1981 г., стр. 1. Директива, последно изменена с Директива 2000/37/ЕО на Комисията (ОВ L 139, 10.6.2000 г., стр. 25).

⁽⁴⁾ ОВ L 317, 6.11.1981 г., стр. 16. Директивата, последно изменена с Директива 1999/104/ЕО на Комисията (ОВ L 3, 6.1.2000 г., стр. 18).

⁽⁵⁾ ОВ L 373, 31.12.1990 г., стр. 26.

⁽⁶⁾ ОВ L 297, 13.10.1992 г., стр. 12.

▼B

- (4) Доколкото държавите-членки вече имат някои закони, подзаконови или административни разпоредби, които уреждат ветеринарните лекарствени продукти, тези разпоредби се различават по съществени принципи. Това води до възпрепятстване на търговията с лекарствени продукти в Общността, като влияе пряко върху функционирането на вътрешния пазар.
- (5) Такива пречки трябва съответно да бъдат премахнати; като имат предвид, че това води до сближаване на релевантните разпоредби.
- (6) Необходимо е, от гледна точка на общественото здраве и свободното движение на ветеринарни лекарствени продукти, компетентните органи да разполагат с всякаква полезна информация за разрешените ветеринарни лекарствени продукти под формата на одобрени резюмета на характеристиките на продуктите.
- (7) С изключение на тези лекарствени продукти, които подлежат на централизирана процедура на Общността за разрешаване, предвидена от Регламент (ЕИО) № 2309/93 на Съвета от 22 юли 1993 г., определящ процедурите на Общността за разрешаването и надзора върху лекарствени продукти за хуманна и ветеринарна употреба и създаването на Европейска агенция за оценка на лекарствените продукти⁽¹⁾, разрешителното за пускане на пазара в една държава-членка трябва да бъде признато от компетентните органи в другите държави-членки, освен ако съществуват сериозни основания да се предполага, че разрешаването на съответния ветеринарен лекарствен продукт може да представлява риск за човешкото здраве или за здравето на животните, или за околната среда; в случай на разногласие между държавите-членки за качеството, безопасността или ефикасността на лекарствения продукт, следва да се извърши научна оценка на въпроса на равнище на Общността, която да доведе до единно решение, по спорните точки, обединяващо заинтересованите държави-членки. Това решение, следва да се приеме по бърза процедура, осигуряваща тясно сътрудничество между Комисията и държавите-членки.
- (8) За тази цел, следва да бъде създаден Комитет по ветеринарните лекарствени продукти, в съответствие с Европейската агенция за оценка на лекарствените продукти, създадена в горепосочения Регламент (ЕИО) № 2309/93.
- (9) Настоящата директива представлява важен етап в осъществяването на целта за свободно движение на ветеринарни лекарствени продукти. Въпреки това, за тази цел ще са необходими нови мерки, в светлината на натрупания опит, — и специално в рамките на Комитета по ветеринарни лекарствени продукти — за премахване на оставащите пречки пред свободното движение.
- (10) Медикаментозните фуражи не попадат в обхвата на настоящата директива. Въпреки това е необходимо, както за общественото здраве така и по икономически причини, да се забрани употребата на неразрешени лекарствени продукти при производството на лечебни животински храни.
- (11) Понятията за вредност и терапевтична ефикасност могат да се разглеждат единствено във взаимовръзка и имат само относително значение, в зависимост от прогреса на научните познания и употребата, за която е предназначен лекарствения продукт. Подробностите и документите, които трябва да придружават заявлението за разрешително за

⁽¹⁾ ОВ L 214, 24.8.1993 г., стр. 1. Регламент изменен с Регламент (ЕО) № 649/98 на Комисията (ОВ L 88, 24.3.1998 г., стр. 7).

▼B

пускане на пазара, трябва да докажат, че благодарение на ефикасността ползите надделяват над потенциалните рискове. Ако не успее да докаже това, заявлението трябва да бъде отхвърлено.

- (12) Разрешително за пускане на пазара следва да бъде отказвано, когато лекарственият продукт няма терапевтичен ефект или когато няма достатъчно доказателства за този ефект. Под понятието терапевтичен ефект трябва да се разбира ефектът, обещаван от производителите.
- (13) Подобно разрешително за пускане на пазара следва да бъде отказвано, когато обозначеният карентен период не е достатъчно дълъг, за да отстрани рисковете за здравето, произтичащи от остатъчните количества.
- (14) Преди да се издаде разрешително за пускане на пазара на имунологичен ветеринарен лекарствен продукт, производителят трябва да докаже способността си да постигне повтаряемост на партидите.
- (15) Компетентните органи следва също да имат правомощие да забраняват употребата на имунологичен ветеринарен лекарствен продукт, когато имунологичните реакции на третираното животно ще попречат на национална програма или програма на Общността за диагностика, премахване или контрол на заболявания при животни.
- (16) Желателно е на първо място да се осигури на потребителите на хомеопатични лекарствени продукти много ясно обозначение за техния хомеопатичен характер и достатъчни гаранции за тяхното качество и безвредност.
- (17) Правилата, отнасящи се до производството, контрола и инспекцията на хомеопатичните ветеринарни лекарствени продукти трябва да са хармонизирани, за да позволяват движението на лекарствени продукти, които са безопасни и с добро качество, в цялата Общност.
- (18) Като имат предвид специфичните характеристики на тези хомеопатични ветеринарни лекарствени продукти, като много ниското ниво на активни елементи, които съдържат и трудностите при прилагането на конвенционални статистически методи към тях, свързани с клиничните опити, е желателно да се осигури специална, опростена процедура за регистрация за тези традиционни хомеопатични лекарствени продукти, които са пуснати на пазара без терапевтични обозначения във фармацевтична форма и дозировка, която не представлява риск за животното.
- (19) Обичайните правила, уреждащи разрешителното за пускане на пазара на ветеринарни лекарствени продукти, трябва да се прилага по отношение на хомеопатичните ветеринарни лекарствени продукти, които се продават с терапевтични обозначения или във форма, която може да води до рискове, които трябва да бъдат балансирани с желания терапевтичен ефект. Държавите-членки следва да могат да прилагат определени правила за оценка на резултатите от изпитванията и опитите, предназначени да установят безопасността и ефикасността на тези лекарствени продукти за домашни любимци и екзотични видове, при условие че уведомят за това Комисията.
- (20) За да предпазват по-добре човешкото здраве и това на животните, и избегнат всяко ненужно повтаряне на усилията по време на разглеждане на молбите за разрешително за пускане на пазара, държавите-членки следва систематично да изготвят доклади за оценка за всеки ветеринарен лекарствен продукт, разрешен от тях, и да разменят докладите при поискване. Освен това, държава-членка следва

▼B

да може да прекрати разглеждането на заявление за разрешително за пускане на пазара на ветеринарен лекарствен продукт, който в момента се разглежда активно в друга държава-членка, с цел да се признае решението, взето от последната.

- (21) За да се улесни движението на ветеринарни лекарствени продукти и да се избегнат проверките, извършвани в една държава-членка, да се повторят в друга, минимални изисквания за производство и внос от трети страни, и издаване на съответните разрешителни, следва да се прилагат по отношение на ветеринарните лекарствени продукти.
- (22) Качеството на ветеринарните лекарствени продукти, произведени в Общността, следва да се гарантира, като се изисква спазване на принципите за добра производствена практика на лекарствени продукти, независимо от крайното местоназначение на лекарствения продукт.
- (23) Следва също да бъдат взети мерки, за да се гарантира, че дистрибуторите на ветеринарни лекарствени продукти са оторизирани от държавите-членки и притежават подходящите документи.
- (24) Стандартите и протоколите за резултатите от направените изпитвания и опити с ветеринарните лекарствени продукти са ефективен начин за контрол на тези продукти и следователно за опазване на общественото здраве и могат да улеснят движението на тези продукти, чрез установяване на еднакви правила, приложими към изпитванията и съставянето на досиета, който да позволи на компетентните органи да достигат до решение на базата на еднакви изпитвания и като се позовават на еднакви критерии и по този начин да спомогнат за отстраняване на различията при оценяването.
- (25) Препоръчително е да се определят по-точно случаите, при които резултатите от фармакологичните и токсикологичните изпитвания или клиничните опити не трябва да се прилагат с цел получаване на разрешително за ветеринарен лекарствен продукт, който е по същество подобен на иновационен продукт, като се гарантира, че новаторските форми не са поставени в неизгодно положение. От друга страна, съществуват причини, отнасящи се до обществения ред, да не се повтарят изпитвания с животни без наличието на изключително важна причина.
- (26) След създаването на вътрешния пазар специалният контрол за гарантиране качеството на ветеринарните лекарствени продукти, внесени от трети страни, може да бъде премахнат, само ако са взети съответните мерки от Общността, които да гарантират, че необходимите проверки се извършват в държавата-износител.
- (27) За да гарантира непрекъснатата безопасност на ветеринарните лекарствени продукти в употреба, е необходимо да се гарантира, че системите за фармакологична бдителност на Общността непрекъснато се привеждат в съответствие с постиженията на научно-технически прогрес.
- (28) Данни, свързани с нежелани ефекти при хора във връзка с употребата на ветеринарни лекарства, следва да бъдат събирани и оценявани с оглед опазване на общественото здраве.
- (29) Системите за фармакологична бдителност следва да вземат под внимание наличните данни за липса на ефикасност.

▼B

- (30) Освен това събирането на информация за нежелани реакции, свързани с употреба не по предназначение, проучване на валидността на карентния период и на евентуални проблеми с околната среда, могат да допринесат за подобряване на редовното наблюдение и контрол на правилната употреба на ветеринарните лекарства.
- (31) Необходимо е да се вземат под внимание промените, възникващи в резултат на международната хармонизация на определенията, терминологията и технологичното развитие в областта на фармакологичната бдителност.
- (32) Нарастващата употреба на електронни средства за съобщаване на информация, свързана с нежелани реакции към ветеринарни лекарствени продукти, продавани в Общността, има за цел да позволи създаването на една точка за съобщаване на нежелани реакции, като в същото време гарантира, че тази информация е предадена на компетентните органи във всички държави-членки.
- (33) В интерес на Общността е да гарантира, че системите за ветеринарна фармакологична бдителност, за централно разрешените лекарствени продукти и за тези, разрешени по други процедури, са съвместими.
- (34) Притежателите на разрешения за пускане на пазара следва да са действително отговорни за непрекъснатата фармакологична бдителност на ветеринарните лекарствени продукти, които пускат на пазара.
- (35) Мерките, необходими за прилагането на настоящата директива, следва да бъдат приети в съответствие с Решение 1999/468/ЕО на Съвета от 28 юни 1999 г., определящо процедурите за упражняване на изпълнителните правомощия, предоставени на Комисията ⁽¹⁾.
- (36) За да се подобри опазването на общественото здраве, е необходимо да се уточни, че храните, предназначени за консумация от хора, не могат да се произвеждат от животни, използвани при клинични опити на ветеринарни лекарствени продукти, освен ако не е установена максимална граница на остатъчни количества от съответния ветеринарен лекарствен продукт, съгласно разпоредбите на Регламент (ЕИО) № 2377/90 на Съвета от 26 юни 1990 г., предвиждащ процедурата на Общността за установяване на максимални граници на остатъчните количества от ветеринарни лекарствени продукти в храни от животински произход ⁽²⁾.
- (37) Комисията следва да бъде оправомощена да приеме необходимите промени, за да приведе приложение I в съответствие с научно-техническия прогрес.
- (38) Настоящата директива не следва да засяга задълженията на държавите-членки относно сроковете за приемане на директивите, посочени в приложение II, част Б,

ПРИЕХА НАСТОЯЩАТА ДИРЕКТИВА:

⁽¹⁾ ОВ L 184, 17.7.1999 г., стр. 23.

⁽²⁾ ОВ L 224, 18.8.1990 г., стр. 1. Регламент последно изменен с Регламент (ЕО) № 1274/2001 на Комисията (ОВ L 175, 28.6.2001 г., стр. 14).

▼B

ДЯЛ I
ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Член 1

По смисъла на настоящата директива, следните термини имат означават:

▼M1

2. *Ветеринарен лекарствен продукт:*

- а) всяка вещество или комбинация от вещества, които притежават свойства за лечение или предотвратяване на заболявания при животни; или
- б) всяка вещество или комбинация от вещества, която може да се употребява или да се прилага върху животни за възстановяване, коригиране или промяна във физиологичните им функции чрез оказване на фармакологично, имунологично или метаболитно действие, или за поставяне на медицинска диагноза.

▼B

4. *Субстанция:*

Всяко вещество, независимо от произхода, което може да е:

- от човешки произход,
като човешка кръв и човешки кръвни продукти,
- от животински произход,
като микроорганизми, цели животни, части от органи, животински секрети, токсини, екстракти, кръвни продукти,
- от растителен произход,
като микроорганизми, растения, части от растения, зеленчукови секрети, екстракти,
- от химически произход,
например елементи, естествено срещани химически материали и химически продукти, получени чрез химическа промяна или синтез.

5. *Премикс за медикаментозни фуражи:*

Всеки ветеринарен лекарствен продукт, предварително приготвен с цел последващо производство на медикаментозни фуражи.

6. *Медикаментозни фуражи:*

Всяка смес от ветеринарен лекарствен продукт или продукти и храна или храни, която е предварително приготвена за продажба и предназначена за храна на животни без допълнителна обработка, поради нейните лечебни или превантивни свойства или други свойства, като лекарствен продукт, включен в точка 2.

7. *Имунологичен ветеринарен лекарствен продукт:*

Ветеринарен лекарствен продукт, предписван на животни с цел да предизвика активен или пасивен имунитет или да диагностицира състоянието на имунитета.

▼ M18. *Хомеопатичен ветеринарен лекарствен продукт:*

Всеки ветеринарен лекарствен продукт, приготвен от вещества, наричани хомеопатичен шок, в съответствие с хомеопатична производствена процедура, описана от европейската фармакопея, а при липса на такава — от фармакопеите, официално действащи в държавите-членки. Хомеопатичният ветеринарнолекарствен продукт може да съдържа няколко на брой съставки.

9. *Карентен срок:*

Необходимият интервал от време между последното прилагане на ветеринарен лекарствен продукт върху животни при нормални условия на употреба и в съответствие с разпоредбите на настоящата директива, и получаването на хранителни продукти от тях, с цел защита на общественото здраве, като се гарантира, че в животинските продукти не се съдържат остатъчни вещества от ветеринарния лекарствен продукт в количества, които превишават максимално допустимите стойности за активни вещества, определени съгласно Регламент (ЕИО) № 2377/90.

10. *Неблагоприятна реакция:*

Вредна и нежелана реакция към ветеринарен лекарствен продукт, която възниква при животните след дози, които като правило се прилагат с цел профилактика, диагностициране или лечение на заболяване, или с цел възстановяване, коригиране или промяна на дадена физиологична функция.

▼ B11. *Неблагоприятна реакция при хора:*

Реакция, която е вредна и неумишлена и която се проявява при хора след излагане на ветеринарно лекарство.

12. *Сериозна неблагоприятна реакция:*

Неблагоприятна реакция, която води до смърт, е застрашаваща живота, води до тежка инвалидност или неспособност, е вродена аномалия/вроден дефект, или, която води до постоянни или продължителни симптоми при лекуваните животни.

13. *Неочаквана неблагоприятна реакция:*

Неблагоприятна реакция, естеството, сериозността или резултата, която не съответства на обобщената информация на характеристиките на продукта.

14. *Периодични актуализирани доклади за безопасност:*

Периодичните доклади, съдържащи данните, посочени в член 75.

15. *Контролни изследвания след пускането на пазара:*

Фармако-епидемиологично изследване или клиничен опит, проведен в съответствие с условията на разрешителното за пускане на пазара, с цел установяване и проучване на рисковете за безопасността при разрешени ветеринарни лекарствени продукти.

16. *Употреба не по предназначение:*

Употребата на ветеринарен лекарствен продукт, която не е в съответствие с обобщената информация на характеристиките на продукта, включително неправилната употреба или сериозната злоупотреба с продукта.

▼B

17.

Продажба на едро на ветеринарни лекарствени продукти:

Всяка дейност, включваща покупката, продажбата, вноса, износа или всякаква друга търговска сделка с ветеринарни лекарствени продукти, със или без печалба, с изключение на:

- снабдяване от производителя с ветеринарни лекарствени продукти, произведени от него,
- снабдяване на дребно с ветеринарни лекарствени продукти от лица, които имат право да извършват такива доставки в съответствие с член 66.

▼M1

17а. *Представител на притежателя на разрешителното за пускане на пазара:*

Лицето, известно като местния представител, който притежателят на разрешителното за пускане на пазара е определил, за да го представлява във въпросната държава-членка.

18. *Агенция:*

Европейската агенция по лекарствата, създадена с Регламент (ЕО) № 726/2004 ⁽¹⁾;

19. *Рискове, свързани с употребата на продукта:*

- всеки риск за здравето на животните или хората, свързан с качеството, безопасността и ефикасността на ветеринарните лекарствени продукти,
- всеки риск от нежелателни влияния върху околната среда.

20. *Съотношение риск/полза:*

Оценка на положителните терапевтични ефекти от употребата на даден ветеринарен лекарствен продукт спрямо рисковете, определени по-горе.

21. *Ветеринарна рецепта:*

Всяко предписание за ветеринарен лекарствен продукт, издадено от специалист, притежаващ необходимата за това квалификация съгласно приложимото национално право.

22. *Наименование на ветеринарния лекарствен продукт:*

Наименование, което може да е измислено, но което не води до объркване с възприетото име на продукта, или възприето или научно наименование, придружено с търговска марка, или името на притежателя на разрешителното за пускане на пазара.

23. *Възприето име:*

Международното непатентовано име, препоръчано от Световната здравна организация (СЗО) или, ако не съществува такова, обичайно възприето име.

24. *Концентрация (количествено съдържание на лекарствено вещество):*

Съдържанието на активни вещества в единица доза, изразено количествено — за единица обем или тегло, съгласно вида на дозиранката.

⁽¹⁾ ОВ L 136, 30.4.2004 г., стр. 1.

▼ M125. *Първична опаковка:*

Контейнер или всеки друг вид опаковка, която влиза в непосредствен контакт с ветеринарния лекарствени продукт.

26. *Външна опаковка:*

Опаковката, в която се поставя първичната опаковка.

27. *Етикет:*

Информацията, която е нанесена върху първичната или външната опаковка.

28. *Листовка за пациента:*

Листовката, съдържаща информация, предназначена за потребителя, която придружава ветеринарния лекарствени продукт.

▼ B

ДЯЛ II

ПРИЛОЖНО ПОЛЕ**▼ M1***Член 2*

1. Настоящата директива се отнася за ветеринарни лекарствени продукти, в т.ч. премикси за медикаментозен фураж, предназначени за пускане на пазара в държави-членки и които са приготвени в промишлени условия или по метод, който включва промишлен процес.

2. При съмнение, когато даден продукт, отчитайки всичките му характеристики, може да се включи в определението на „ветеринарни лекарствени продукт“, но попада също и под определението за продукт, регламентиран от друго законодателство на Общността, се прилагат разпоредбите на настоящата директива.

3. Независимо от параграф 1, настоящата директива се прилага също и за активни вещества, използвани като изходни суровини в степен, посочена в членове 50, 50а, 51 и 80, и като допълнение към определени вещества, които могат да се използват като ветеринарни лекарствени продукти с анаболно, антиинфекционно, противопаразитно, противовъзпалително, хормонално или психотропно действие в степен, посочена в член 68.

Член 3

1. Настоящата директива не се прилага за:

- а) медикаментозен фураж, както е определен в Директива 90/167/ЕИО на Съвета от 26 март 1990 година за определяне на условията, регламентиращи приготвянето, пускането на пазара и употребата на медикаментозен фураж в Общността ⁽¹⁾;
- б) инактивирани имунологични ветеринарни лекарствени продукти, които са произведени от патогенни микроорганизми и антигени, получени от животно или животни от даден животновъден обект и които са използвани за лечение на животното/ите от обекта, разположен в същата местност;
- в) ветеринарни лекарствени продукти, получени на основата на радиоактивни изотопи;

⁽¹⁾ ОВ L 92, 7.4.1990 г., стр. 42.

▼ M1

- г) добавките, които се включват в обхвата на Директива 70/524/ЕИО на Съвета от 23 ноември 1970 година относно добавки във фуражите ⁽¹⁾, когато те са прибавени в състава на фуражи и фуражни добавки съгласно въпросната директива; и
- д) без да се засягат 95 лекарствени продукти за ветеринарна употреба, предназначени за извършване на опити с цел изследване и разработване.

Обаче, медикаментозният фураж, упоменат в буква а) може да се приготви само от премикси, които са били разрешени за употреба съгласно настоящата директива.

2. С изключение на разпоредбите относно притежаването, предписването, отпускането и прилагането на ветеринарни лекарствени продукти, настоящата директива не се отнася за:

- а) лекарствен продукт, изготвен в аптека по ветеринарна рецепта, предназначена за отделно животно или малка група от животни, известна като магистрална рецепта; и
- б) лекарствен продукт, изготвен в аптека по рецептура от фармакопейта и предназначен за директно доставяне до крайния потребител, известна като фармакопейна рецепта.

▼ B*Член 4*

1. Държавите-членки могат да предвидят настоящата директива да не се прилага към неактивирани имунологични ветеринарни лекарствени продукти, които са произведени от патогени и антигени, получени от животно или животни от едно стопанство и се използват за лечението на това животно или животните от това стопанство в същата местност.

▼ M1

2. В случай на ветеринарни лекарствени продукти, предназначени единствено за аквариумни рибки, кафезни птици, домашни гълъби, терариумни животни, дребни гризачи и морски свинчета, и питомни зайци, специално отглеждани като домашни любимци, държавите-членки могат да разрешат изключение от разпоредбите в членове от 5 до 8, действащо на съответните им територии, при условие че продуктите не съдържат вещества, чиято употреба подлежи на ветеринарен контрол, както и че са взети всички възможни мерки за предотвратяване на неправомерно използване на продуктите за други животни.

▼ B

ДЯЛ III

ПУСКАНЕ НА ПАЗАРА

ГЛАВА I

Разрешително за пускане на пазара

▼ M1*Член 5*

1. Не се допуска ветеринарен лекарствен продукт да бъде пуснат на пазара на дадена държава-членка, освен ако компетентните органи в тази държава-членка не са издали разрешително за

⁽¹⁾ ОВ L 270, 14.12.1970 г., стр. 1. Директива, последно изменена с Регламент (ЕО) № 1756/2002 (ОВ L 265, 3.10.2002 г., стр. 1).

▼M1

пускане на пазара съгласно настоящата директива или ако не е издадено разрешително за пускане на пазара съгласно Регламент (ЕО) № 726/2004.

Когато за даден ветеринарен лекарствен продукт е издадено първоначално разрешително съгласно алинея първа, при промяна във вида животни, за които е предназначен продукта, концентрацията, фармацевтичната форма, схемата на прилагане, търговския вид, както и за всички вариации и удължения на срока на разрешителното трябва да бъде издадено ново разрешително съгласно алинея първа, или да бъдат включени в първоначално издаденото разрешително за пускане и пускане на пазара. Счита се, че всички тези разрешителни за пускане на пазара спадат към същото общо разрешително, по-специално с оглед прилагане на член 13, параграф 1.

2. Притежателят на разрешително за пускане на пазара е отговорен за предлагането на лекарствения продукт на пазара. Ако притежателят на разрешително за пускане на пазара определи свой представител, това не го освобождава от правната му отговорност.

Член 6

1. За целите на прилагането на даден ветеринарен лекарствен продукт върху един или повече видове продуктивни животни може да не се издава разрешително за пускане на пазара, с изключение когато фармакологично активните вещества, които този продукт съдържа са включени в приложения I, II или III към Регламент (ЕИО) № 2377/90.

2. Ако изменението на приложенията към Регламент (ЕИО) № 2377/90 дава основание за това, притежателят на разрешителното или в случаите, когато това е подходящо, компетентните органи, предприемат всички необходими мерки за промяна или отменяне на разрешителното за пускане на пазара в срок от 60 дни от датата, на която промяната на приложенията към въпросния регламент е била публикувана в *Официален вестник на Европейския съюз*.

3. По изключение от параграф 1, може да бъде разрешена употребата на ветеринарния лекарствен продукт, съдържащ фармакологично активни вещества, които не са включени в приложения I, II или III към Регламент (ЕИО) № 2377/90 за определени видове животни от семейство еднокопитни, за които е обявено, че не са предназначени за клане с цел консумация от хора в съответствие с Решение 93/623/ЕИО на Комисията от 20 октомври 1993 година относно идентификационния документ (паспорт), придружаващ регистрираните еднокопитни⁽¹⁾ и Решение 2000/68/ЕО на Комисията от 22 декември 1999 година за изменение на Решение 93/623/ЕИО и за определяне идентификацията на еднокопитни животни за развъждане и производство⁽²⁾. Тези ветеринарни лекарствени продукти не трябва да съдържат активни вещества, които са дадени в приложение IV към Регламент (ЕИО) № 2377/90, нито да са предназначени за употреба при лечение на състояния, описани подробно в разрешената кратка характеристика на продукта, за които дадения ветеринарен лекарствен продукт е разрешен за употреба при животни от семейство еднокопитни.

⁽¹⁾ ОВ L 298, 3.12.1993 г., стр. 45. Решение, изменено с Решение 2000/68/ЕО на Комисията (ОВ L 23, 28.1.2000 г., стр. 72).

⁽²⁾ ОВ L 23, 28.1.2000 г., стр. 72.

▼B*Член 7*

Когато здравната ситуация налага това, държава-членка може да разреши пускането на пазара или предписването на животни на ветеринарни лекарствени продукти, разрешени от друга държава-членка, в съответствие с настоящата директива.

▼M1*Член 8*

В случай на сериозни епизоотични болести и при липсата на подходящ лекарствен продукт държавите-членки могат временно да позволят употребата на имунологични ветеринарни лекарствени продукти без разрешително за пускане на пазара, след като уведомят Комисията за подробните условия на употреба на продукта.

Комисията може да се възползва от посочения в параграф първи вариант, когато съгласно правилата на Общността, свързани със сериозни епизоотични болести, има включена изрична разпоредба за такъв вариант.

Ако дадено животно се внася в или изнася за трета страна и при осъществяването на този внос или износ подлежи на специфични задължителни правила, държава-членка може да разреши употребата за въпросното животно на имунологичен ветеринарни лекарствени продукт, който не се включва в обхвата на разрешително за пускане на пазара в държавата-членка, но е разрешен за употреба съгласно законодателството на третата страна. Държавите-членки вземат всички съответни мерки, свързани с контрола при вноса и употребата на тези имунологични продукти.

▼B*Член 9*

Ветеринарен лекарствен продукт не може да бъде предписван на животни, ако не е издадено разрешително за пускане на пазара, с изключение на изпитванията с ветеринарни лекарствени продукти, посочени в член 12, параграф 3, буква й), които са приети от компетентните национални органи, след уведомяване или разрешително, в съответствие с действащото национално законодателство.

▼M1*Член 10*

1. Държавите-членки предприемат необходимите мерки с цел да осигурят, че ако в дадена държава-членка няма разрешен за употреба ветеринарни лекарствен продукт, предназначен за състояния, проявяващи се при даден вид непродуктивни животни, отговарящият ветеринарен лекар по изключение, на своя пряка отговорност, може да прилага, и по-специално с цел да избегне причиняване на недопустимо страдание, лечение на въпросното животно със:

- а) ветеринарен лекарствен продукт, разрешен във съответната държава-членка съгласно настоящата директива или съгласно Регламент (ЕО) № 726/2004 за други животински видове или за същия вид, но за друго състояние; или
- б) ако липсва продукт, посочен в буква а):
 - і) лекарствен продукт за хуманни цели, разрешен във въпросната държава-членка съгласно Директива 2001/83/ЕО на Европейския парламент и на Съвета Съвета или съгласно Регламент (ЕО) № 726/2004; или

▼ M1

- ii) в съответствие със специфични национални мерки, ветеринарния лекарствен продукт, разрешен за употреба в друга държава-членка съгласно настоящата директива, за същия животински вид или за друг вид за въпросното състояние или за друго състояние; или
- в) ако липсва продукт, упоменат в буква б), и в рамките на законодателството на въпросната държава-членка, ветеринарен лекарствен продукт, предварително приготвен от оправомощено за това лице съгласно националното законодателство при спазване на условията, посочени във ветеринарната рецепта.

Ветеринарният лекар може лично да назначи за прилагане лекарствен продукт или да позволи на друго лице да назначи лекарствения продукт под отговорността на ветеринарния лекар.

2. Чрез дерогация от член 11 разпоредбите на параграф 1 от този член се отнасят също и за назначеното от ветеринарен лекар лечение на животно, което спада към семейство еднокопитни, при условие че съгласно Решения 93/623/ЕИО и 2000/68/ЕО на Комисията животното е обявено, че не е предназначено за клане с цел консумация от човека.

3. Чрез дерогация от член 11 и в съответствие с процедурата, посочена в член 89, параграф 2, Комисията изготвя списък на веществата, които са съществено необходими за лечението на еднокопитни животни и за които карентния срок не трябва да бъде по-малко от шест месеца, съгласно мерките за контрол, определени в Решения 93/623/ЕО и 2000/68/ЕО на Комисията.

Член 11

1. Държавите-членки предприемат необходимите мерки с цел да осигурят, че ако в дадена държава-членка липсва разрешен за употреба ветеринарен лекарствен продукт за лечение на състояние, проявяващо се при даден вид продуктивни животни, отговарящият ветеринарен лекар по изключение може да прилага на своя пряка отговорност, и по-специално с цел да избегне причиняване на недопустимо страдание, лечение на въпросните животни в конкретния животновъден обект със:

- а) ветеринарен лекарствен продукт, разрешен за употреба във въпросната държава-членка съгласно настоящата директива или съгласно Регламент (ЕО) № 726/2004 за друг животински вид или за същия вид, но за друго състояние; или
- б) ако липсва продукт, посочен в буква а):
 - i) лекарствен продукт за хуманни цели, разрешен за употреба във въпросната държава-членка съгласно Директива 2001/83/ЕО на Европейския парламент и на Съвета Съвета или съгласно Регламент (ЕО) № 726/2004; или
 - ii) ветеринарен лекарствен продукт, разрешен за употреба в друга държава-членка съгласно настоящата директива за същия животински вид или за друг вид продуктивни животни за въпросното състояние или за друго състояние; или
- в) ако липсва продукт, посочен в буква б), и в рамките на законодателството на въпросната държава-членка, ветеринарен лекарствен продукт, който е предварително приготвен от оправомощено за това лице съгласно националното законодателство при спазване на условията, посочени във ветеринарната рецепта.

Ветеринарният лекар може лично да назначи за прилагане лекарствения продукт или да позволи на друго лице да назначи продукта на отговорността на ветеринарния лекар.

▼ M1

2. Параграф 1 се прилага при условие че фармакологично активните вещества, които се съдържат в състава на лекарствения продукт, са включени в приложения I, II или III към Регламент (ЕИО) № 2377/90 и при условие че ветеринарният лекар определи съответен карентен срок.

Само когато употребявания лекарствен продукт, предназначен за въпросния животински вид не е с изрично посочен карентен срок, определеният карентен срок е не по-малко от:

- 7 дни за яйца,
- 7 дни за мляко,
- 28 дни за месо от птици и бозайници, включително мазнини и карантия,
- 500 градусови (декомпозиционни) дни за месо от риба.

Все пак, тези специфични карентни срокове могат да бъдат променяни в съответствие с процедурата, посочена в член 89, параграф 2.

3. По отношение на хомеопатичните ветеринарни лекарствени продукти, в които присъстват активните съставки от приложение II към Регламент (ЕИО) № 2377/90, карентният срок, упоменат в алинея втора на параграф 2, се съкращава до нула.

4. Когато даден ветеринарен лекар има право за искане на парично обезщетение относно разпоредбите на параграфи 1 и 2 от този член, той води съответни записки за датата, на която е извършил прегледа на животните, данни за собственика им, броя на лекуваните животни, диагнозата, предписаните лекарствени продукти, прилаганите дози, продължителността на лечението и на препоръчаните карентни срокове, като за период не по-малко от пет години трябва да може да осигури записките при проверка от компетентните власти.

5. Без да се засягат другите разпоредби от настоящата директива, държавите-членки вземат всички необходими мерки относно вноса, разпространението, отпускането на лекарствените продукти, както и информация за продуктите, които те разрешават за употреба при продуктивни животни съгласно параграф 1, буква б), ii).

Член 12

1. За целите на получаване на разрешително за пускане на пазара за даден ветеринарни лекарствени продукт, по друг начин освен съгласно процедурата, установена с Регламент (ЕО) № 726/2004, се подава заявление до компетентния орган на въпросната държава-членка.

В случай на ветеринарни лекарствени продукти, които са предназначени за един или повече видове продуктивни животни, но чиито фармакологично активни вещества за въпросните животински видове, все още не са включени в приложения I, II или III към Регламент (ЕИО) № 2377/90, не може да се кандидатства за разрешително, докато не бъде подадено валидно заявление за установяване на максимално допустимите граници на остатъчни вещества от ветеринарни лекарствени продукти в съответствие с настоящия регламент. Между времето на подаване на валидно заявление за установяване на максимално допустимите граници на остатъчни вещества и заявлението за разрешително за пускане на пазара трябва да са изминали не по-малко от шест месеца.

Обаче в случай на ветеринарните лекарствени продукти, посочени в член 6, параграф 3, може да се кандидатства за разрешително за пускане на пазара без да се подава валидно заявление съгласно Регламент (ЕИО) № 2377/90. В този случай трябва да се подаде

▼ M1

цялата научна документация, необходима за доказване на качеството, безопасността и ефикасността на ветеринарния лекарствени продукт, предвидена в параграф 3.

2. Разрешително за пускане на пазара може да бъде издадено само на заявител, който е установен в Общността.

3. Заявлението за разрешително за пускане на пазара включва цялата административна информация и научна документация, необходима за доказване на качеството, безопасността и ефикасността на въпросния ветеринарен лекарствен продукт. Досието се подава съгласно приложение I и съдържа по-специално следната информация:

- а) име/наименование и седалище/адрес на управление на лицето, отговорно за пускането на продукта на пазара, а когато то е различно от производителя или производителите, участващи в производството на продукта, тяхното име/наименование и седалище/адрес на управление, и местата на производство;
- б) наименование на ветеринарния лекарствен продукт;
- в) качествени и количествени данни за всички съставни вещества на ветеринарния лекарствен продукт, включително неговото международно непатентовано име (МНИ), препоръчано от Световната здравна организация (СЗО), когато съществува МНИ, или химичното му наименование;
- г) описание на производствения процес;
- д) терапевтични показания, противопоказания и неблагоприятни реакции;
- е) дозировка за отделни видове животни, за които е предназначен ветеринарния лекарствен продукт, фармацевтичната му форма, начин и схема на приложение и предложен срок на годност;
- ж) мотиви за предприемането на предпазни и защитни мерки при съхранението на ветеринарния лекарствен продукт, при приложението му върху животни и унищожаването на отпадъци, наред с посочване на потенциалните рискове, които ветеринарния лекарствен продукт може да представлява за околната среда, здравето на хората и животните и за растенията;
- з) посочване на карентния срок при лекарствени продукти, предназначени за продуктивни животни;
- и) описание на методите за изпитване, използвани от производителя;
- й) резултати от:
 - фармацевтични (физико-химични, биологични или микробиологични) изпитвания,
 - изпитвания за безопасност и изпитвания за остатъчни вещества,
 - предклинични и клинични опити,
 - изпитвания за оценка на евентуалните рискове, които ветеринарния лекарствени продукт може да окаже върху околната среда. Въздействието на тези рискове се изучава, като за всеки отделен случай се отдава внимание на специфичните разпоредби, целящи ограничаването му.
- к) подробно описание на системата за фармакологична бдителност и, когато това е възможно, на системата за управление на риска, която заявителя ще въведе;
- л) кратка характеристика на продукта съгласно член 14, макет на първичната опаковка и на външната опаковка на ветеринарния

▼ M1

лекарствени продукт, заедно с листовката за пациента, съгласно членове 58—61;

- м) документ, удостоверяващ, че в собствената си страна производителът е оправомощен да произвежда ветеринарни лекарствени продукти;
- н) копия от разрешителни за пускане на пазара на съответния ветеринарен лекарствен продукт, получени в друга държава-членка или в трета страна, заедно със списък на държавите-членки, в които се разглежда подадено заявление за разрешително съгласно настоящата директива. Копия от кратката характеристика на продукта, предложена от заявителя съгласно член 14 или одобрена от компетентния орган на държавата-членка съгласно член 25 и копия от предложената подложка на опаковката, данни за всяко решение за отказ на издаването на разрешение в Общността или в трета страна и мотивите за това решение. Всичката тази информация редовно се актуализира;
- о) доказателство, че заявителят се ползва от услугите на квалифицирано лице, което отговаря за фармакологичната бдителност и разполага с необходимите средства за обявяване появата на всички предполагаеми неблагоприятни реакции в Общността или в трета страна;
- п) при ветеринарни лекарствени продукти, които са предназначени за един или повече видове продуктивни животни и съдържащи едно или повече фармакологично активни вещества за въпросните животински видове, които все още не са включени в приложения I, II и III към Регламент (ЕИО) № 2377/90 — документ удостоверяващ, че е подадено валидно заявление до Агенцията за установяване на максимално допустимите граници на остатъчни вещества от ветеринарни лекарствени продукти в съответствие със споменатия регламент.

Документите и данните, които се отнасят до резултатите от изпитванията, посочени в буква й) от първа алинея се придружават от важните подробни кратки характеристики на продукта, съставени по начина, посочен в член 15.

Член 13

1. Чрез дерогация от буква й) от първа алинея на член 12, параграф 3 и без да се засяга законодателството, свързано със защита на индустриалната и търговска собственост, не се изисква заявителят да предоставя резултати от изпитванията за безопасност и остатъчни вещества или резултати от предклинични и клинични опити, ако той е в състояние да докаже, че лекарствения продукт е аналогичен по същество на референтния лекарствен продукт, който съгласно член 5 е разрешен или е бил разрешен за употреба в държава-членка или в Общността в продължение на не по-малко от осем години.

Продукт, аналогичен по същество на оригинален ветеринарен лекарствен продукт, разрешен за употреба съгласно тази разпоредба, не се пуска на пазара докато не са изминали най-малко 10 години от датата на издаване на първоначалното разрешително за референтния продукт.

Алинея първа се прилага и в случаите, когато референтния лекарствен продукт не е бил разрешен за употреба в държавата-членка, в която е подадено заявлението за аналогичния по същество лекарствен продукт. В този случай, заявителят посочва в заявлението държавата-членка, в която референтния лекарствен продукт е или е бил разрешен за употреба. По искане на компетентния орган на държавата-членка, в която се подава заявлението, в срок от един месец компетентната власт на другата държава-членка изпраща потвърждение, че референтния лекарствен

▼ M1

продукт е разрешен или е бил разрешен за употреба, и наред с това изпраща пълния състав на референтния продукт и ако е необходимо, друга съответна документация.

Въпреки това при ветеринарни лекарствени продукти за риба и пчели или за други животински видове десетгодишният срок, предвиден в алинея втора, се удължава до 13 години съгласно процедурата, посочена в член 89, параграф 2.

2. За целите на този член:

а) „референтен лекарствен продукт“ е продукт, разрешен за употреба по смисъла на член 5 съгласно разпоредбите на член 12;

б) „аналогичен по същество лекарствен продукт“ е лекарствен продукт, който има еднакъв количествен и качествен състав на активните вещества, същата фармацевтична форма като референтния лекарствен продукт и чиято биоеквивалентност с референтния (оригиналният) продукт се демонстрира чрез съответни методи за изследване на бионаличност. Различните соли, естери, етери, изомери, смеси от изомери, комплекси или производни на активна вещество се считат за еднаква активна вещество, освен ако не се различават съществено по свойства по отношение на безопасност и/или ефикасност. При тези случаи, трябва да се представи допълнителна информация от заявителя с цел да се осигури доказателство за безопасността и/или ефикасността на отделните соли, естери или производни на разрешена за употреба активна вещество. Отделните фармацевтични форми за незабавно отпускане, които се приемат орално, се считат за една и съща фармацевтична форма. Не е необходимо да се изискват изследванията за бионаличност от заявителя, ако той е в състояние да докаже, че аналогичен по същество лекарствен продукт отговаря на съответните изисквания, определени в разработените подробни указания.

3. В случаите, когато даден ветеринарен лекарствен продукт не попада в определението на аналогичен по същество лекарствен продукт, дадено в параграф 2, буква б) или когато биоеквивалентността не може да се демонстрира чрез изследване на бионаличност, или при промяна в активното/ите вещество/а, терапевтичните показания, концентрацията, фармацевтичната форма или схемата на прилагане на референтен лекарствен продукт, се предоставят резултати от съответните изпитвания за безопасност и остатъчни вещества и резултати от предклинични или клинични изпитвания.

4. Когато даден биологичен ветеринарен лекарствен продукт, който е сходен на референтния биологичен ветеринарен лекарствен продукт, не отговаря на условията в определението за аналогични по същество лекарствени продукти в частност поради различията между суровините или производствените процеси на биологичния ветеринарен лекарствен продукт и тези на референтния биологичен ветеринарни лекарствени продукт, трябва да се предоставят резултатите от съответните предклинични или клинични изпитвания, които са свързани с тези условия. Видът и количеството на допълнителните данни, които е нужно да се представят, трябва да отговаря на съответните критерии, обявени в приложение I и на съответните подробни указания. Резултатите от други изпитвания и опити от досието на референтния лекарствен продукт не се представят.

5. При ветеринарни лекарствени продукти, предназначени за един или повече видове продуктивни животни и съдържащи нова активна субстанция, която не е била разрешена за употреба в Общността до 30 април 2004 година, десетгодишният срок, предвиден в алинея втора от параграф 1, се удължава с една година за всяко разширяване на обхвата на разрешителното за пускане на пазара, при което се включва друг вид продуктивни

▼ M1

животни, ако в рамките на пет години от издаването на първоначалното разрешително вещество бъде разрешено.

Обаче този срок като цяло не може да надвишава 13 години в случай на разрешително за пускане на пазара, предназначено за четири или повече видове продуктивни животни.

По отношение на ветеринарен лекарствен продукт, предназначен за продуктивни животни, удължението на десетгодишния срок до 11, 12 или 13 години се дава само ако притежателят на разрешителното за пускане на пазара първоначално е кандидатствал и за определяне на максимално допустимите граници на остатъчни вещества от ветеринарни лекарствени продукти, установени за видовете, за които се издава разрешителното.

6. Извършването на необходимите изследвания, изпитвания и опити с цел прилагане на параграфи 1—5 и практическите изисквания, логично произтичащи от тях, не се считат за противоречащи на патентните права или на сертификатите за допълнителна защита на лекарствени продукти.

Член 13а

1. Чрез дерогация от буква й) от първа алинея на член 12, параграф 3 и без да се засяга законодателството в областта на защитата на индустриалната и търговска собственост, не се изисква заявителят да представя резултати от изпитванията за безопасност и остатъчни вещества или резултати от предклинични и клинични опити, ако той е в състояние да докаже, че активните вещества на ветеринарния лекарствен продукт са с утвърдена най-малко десет години ветеринарномедицинска употреба в Общността, имат призната ефикасност и приемливо ниво на безопасност по отношение на условията, дадени в приложение I. В този случай заявителят представя подходящи данни от научни публикации.

2. Докладът за оценка, който Агенцията публикува след оценяване на заявлението за установяване на максимално допустими граници на остатъчни вещества в съответствие с Регламент (ЕИО) № 2377/90 може да се използва по подходящ начин като публикация, по-специално за изпитванията за безопасност.

3. Когато заявителят ползва научни публикации, за да получи разрешително за пускане на пазара на ветеринарен лекарствен продукт за даден вид продуктивни животни, като за същия лекарствен продукт и с цел да получи разрешително за пускане на пазара за друг вид продуктивни животни подава нови изследвания на остатъчните вещества съгласно Регламент (ЕИО) № 2377/90, наред с допълнителни клинични опити, е недопустимо трета страна да използва тези изследвания или опити съгласно член 13 в продължение на период от три години от издаването на разрешителното, за което те са били извършени.

Член 13б

Когато ветеринарни лекарствени продукти съдържат активни вещества, които влизат в състава на разрешени за употреба ветеринарни лекарствени продукти, но не са използвани досега в комбинация за терапевтични цели, ако е необходимо, се представят резултатите от изпитванията за безопасност и остатъчни вещества и нови предклинични изпитвания или нови клинични опити, отнасящи се до тази комбинация, съгласно буква й) от първа алинея на член 12, параграф 3, като не е необходимо да се представя научна литература за всяка отделно активно вещество.

▼ M1*Член 13в*

След издаването на разрешителното за пускане на пазара притежателят на разрешителното може да позволи да се ползва документацията от фармацевтичните изпитвания, изпитванията за безопасност и остатъчни вещества, предклиничните и клинични изпитвания, включена в досието на ветеринарния лекарствени продукт с цел да се прегледа последващо заявление за ветеринарния лекарствени продукт, който има еднакъв количествен и качествен състав на активни вещества и една и съща фармацевтична форма.

Член 13г

По изключение от буква й) на първа алинея от член 12, параграф 3 и при изключителни обстоятелства не се изисква заявителят да представя резултати от определени теренни опити с имунологичен ветеринарен лекарствени продукт върху животни, за които е предназначен продукта, ако тези опити не могат да бъдат извършени поради особено основателни причини, по-специално като се вземат под внимание други разпоредби на Общността.

Член 14

Кратката характеристика на продукта съдържа в реда посочен по-долу следната информация:

- 1) наименованието на ветеринарния лекарствени продукт следвано от концентрацията и фармацевтичната форма;
- 2) качествен и количествен състав на активните вещества и съставките на ексципиента, които е особено важно да се познават добре с оглед на правилното прилагане на лекарствения продукт. Използва се обичайното наименование или химическото описание;
- 3) фармацевтична форма;
- 4) клинични данни:
 - 4.1. животни, за които е предназначен продукта,
 - 4.2. показания за употреба с посочване на животните, за които е предназначен продукта,
 - 4.3. противопоказания,
 - 4.4. специални предупреждения за всеки вид животни, за които е предназначен,
 - 4.5. специални предпазни мерки за употреба, включително специални предпазни мерки, които следва да се вземат от лицето, прилагашо лекарствения продукт върху животните,
 - 4.6. неблагоприятни реакции (честота на проявление и сериозност),
 - 4.7. употреба по време на бременност, лактация или снасяне на яйца,
 - 4.8. взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие,
 - 4.9. количества, които трябва да се прилагат (дозировка) и начин на приложение,
 - 4.10. предозиране (симптоми, процедури за действие при слешни случаи, антидоти), в случай на необходимост,

▼M1

- 4.11. карентни срокове за различните хранителни продукти, включително тези чийто карентен срок е нула;
- 5) фармакологични свойства:
 - 5.1. фармакодинамични свойства,
 - 5.2. фармакокинетични данни;
6. фармацевтични особености:
 - 6.1. списък на ексципиентите,
 - 6.2. основни несъвместимости,
 - 6.3. срок на годност, при необходимост след разтварянето на лекарствения продукт във вода, или след първото отваряне на първичната опаковка,
 - 6.4. специални предпазни мерки при съхранение,
 - 6.5. вид и състав на първичната опаковка,
 - 6.6. ако се налага, специални предпазни мерки за обезвреждане на неизползвани готови ветеринарни лекарствени продукти или остатъците от тях и опаковката, получени в резултат на употребата на тези продукти,
- 7) име на притежателя на разрешителното за пускане на пазара;
- 8) номер/а на разрешителното за пускане на пазара;
- 9) дата на издаване на първото разрешително или дата на подновяване на разрешителното;
- 10) дата на промяна в текста.

При издаване на разрешения съгласно член 13, не е необходимо да се включват частите от кратката характеристика на референтния лекарствен продукт, отнасящи се за показанията и дозировките, които по времето на пускане на пазара на аналогичния по същество лекарствен продукт, все пак са били обект на патентно право.

Член 15

1. Заявителите осигуряват, че подробните и особено важни кратки характеристики, посочени във втора алинея на член 12, параграф 3 се изготвят и подписват от лица с необходимата техническа или професионална квалификация, представена съответно в автобиографична справка, преди да бъдат подадени до компетентните власти.
2. Лицата с техническа или професионална квалификация, посочени в параграф 1, се обосновават за използването на всяка една научна публикация, посочена в член 13а, параграф 1 съгласно условията, дадени в приложение I.
3. Към подробните и важни кратки характеристики на продукта се прилагат и кратки автобиографични справки на лицата, посочени в параграф 1.

▼B

ГЛАВА 2

Специални разпоредби, приложими към хомеопатични ветеринарни лекарствени продукти**▼M1***Член 16*

1. Държавите-членки осигуряват, че хомеопатични ветеринарни лекарствени продукти, произведени и пуснати на пазара в Общността се регистрират или разрешават за употреба в съответствие с членове 17, 18 и 19, с изключение на случаите, когато за тези ветеринарни лекарствени продукти е направена регистрация или е издадено разрешително за употреба, съгласно националното законодателство до 31 декември 1993 година включително. При хомеопатични лекарствени продукти, регистрирани съгласно член 17, се прилагат разпоредбите на член 32 и член 33, параграфи 1—3.
2. Държавите-членки определят опростена процедура за регистрация на хомеопатични ветеринарни лекарствени продукти, посочена в член 17.
3. По изключение от член 10 се допуска на отговорност на ветеринарния лекар хомеопатични ветеринарни лекарствени продукти да се приложат на непродуктивни животни.
4. Чрез дерогация от член 11, параграф 1 и параграф 2 на отговорност на ветеринарния лекар държавите-членки позволяват прилагането на хомеопатични ветеринарни лекарствени продукти, предназначени за видове продуктивни животни, чиито активни съставки се включват в приложение II към Регламент (ЕИО) № 2377/90. Държавите-членки вземат съответните мерки за контрол върху употребата на хомеопатични ветеринарни лекарствени продукти, които са регистрирани или разрешени за употреба за същия вид животни в друга държава-членка съгласно настоящата директива.

▼B*Член 17***▼M1**

1. Без да се засягат разпоредбите на Регламент (ЕИО) № 2377/90 относно установяване на максимално допустимите граници на остатъци от фармакологично активни вещества, предназначени за видове продуктивни животни, обект на специална, опростена процедура за регистрация могат да бъдат само хомеопатични ветеринарни лекарствени продукти, които отговарят на всички от следните условия:
 - а) се прилагат по начин, описан в европейската фармакопея или, при липса на такава, в официално действащите национални фармакопеи в държавите-членки;
 - б) върху опаковката на ветеринарни лекарствения продукт или върху друга, свързана с продукта информация, няма специфична терапевтична индикация;
 - в) са разредени в достатъчна степен, за да се гарантира безопасността на продукта. По-специално, лекарственият продукт не съдържа повече от една десетохилядна част от тинктурата майка.

Ако се счита за обосновано в светлината на нови научни доказателства, точки б) и в) от алинея първа могат да се адаптират съгласно процедурата, посочена в член 89, параграф 2.

При регистрацията, държавите-членки определят класификацията за отпускането на лекарствения продукт.

▼B

2. Критериите и процедурният правилник, предвидени в глава 3, с изключение на член 25, се прилагат по аналогия при специална, опростена процедура за регистрация на хомеопатичните ветеринарни лекарствени продукти, посочени в параграф 1, с изключение на доказателството за терапевтичен ефект.

▼M1**▼B***Член 18*

Специално, опростено заявление за регистрация може да се отнася за серия лекарствени продукти, получени от един и същ хомеопатичен щок или щокове. Следните документи, се прилагат към заявлението, за да се докаже, по-конкретно, фармацевтичното качество и хомогенността на партидите на съответния продукт:

- научно наименование или друго наименование, дадено във фармакопеята на хомеопатичен щок или щокове, заедно с информация за различните начини на взимане, фармацевтичната форма и степента на разреждане, които трябва да се регистрират,
- досие, описващо как хомеопатичният щок или щокове е получен и контролиран, и доказващо хомеопатичната природа, на базата на подходяща библиография; при хомеопатичните ветеринарни лекарствени продукти, съдържащи биологични субстанции, описание на взетите мерки, за да се гарантира отсъствието на патогени,

▼M1

- досие за производството и контрола за всяка фармацевтична форма и описание на начина на разреждане и усилване на действието,

▼B

- разрешително за производство на съответните лекарствени продукти,
- копия от регистрации или разрешения, получени за същите лекарствени продукти в други държави-членки,

▼M1

- един или повече макети на външната опаковка и на първичната опаковка на ветеринарните лекарствени продукти, които ще се регистрират,

▼B

- данни за стабилността на лекарствения продукт,

▼M1

- предложения карентен срок със съответната обосновка.

Член 19

1. Хомеопатични ветеринарни лекарствени продукти с изключение на тези, посочени в член 17, параграф 1, се разрешават за употреба съгласно членове 12, 13а, 13б, 13в, 13 г и 14.

2. Дадена държава-членка може да въведе или да остави да действат на територията ѝ специфични правила относно изпитванията за безопасност и предклиничните и клинични опити на хомеопатични ветеринарни лекарствени продукти, предназначени за домашни животни или непродуктивни екзотични животни с изключение на тези, посочени в член 17, параграф 1, в съответствие с принципите и характеристиките на практикуваната в тази държава-членка хомеопатия. В този случай въпросната

▼ M1

държава-членка уведомява Комисията за действащите специфични правила.

▼ B*Член 20*

Настоящата глава не се прилага при имунологични хомеопатични ветеринарни лекарствени продукти.

Разпоредбите на дялове VI и VII се прилагат за хомеопатични ветеринарни лекарствени продукти.

ГЛАВА 3

Процедура за разрешително за пускане на пазара**▼ M1***Член 21*

1. Държавите-членки предприемат всички подходящи мерки, за да осигурят, че процедурата за издаване на разрешително за пускане на пазара на ветеринарния лекарствен продукт приключва в рамките най-много на 210 дни след подаване на валидно заявление.

Заявления за разрешителни за пускане на пазара на едни и същи ветеринарни лекарствени продукти в две или повече държави-членки, се подават в съответствие с членове 31—43.

2. Когато дадена държава-членка разбере, че друго заявление за разрешително за пускане на същия ветеринарен лекарствен продукт е в процес на разглеждане в друга държава-членка, въпросната държава-членка отказва да оценява заявлението и съветва заявителя, че в този случай се прилагат членове 31—43.

Член 22

Когато дадена държава-членка бъде информирана съгласно буква н) от член 12, параграф 3, че друга държава-членка е разрешила за употреба ветеринарния лекарствен продукт, за който е подадено заявление за разрешително до нея, тази държава-членка отхвърля заявлението, освен ако то не е било подадено в съответствие с членове 31—43.

Член 23

С цел да прегледат заявлението, подадено съгласно членове 12—13г, компетентните органи на държавите-членки:

- 1) проверяват, че приложената в подкрепа на заявлението документация съответства на членове 12—13г и установяват дали са изпълнени условията за издаване на разрешителни за пускане на пазара;
- 2) могат да изпращат ветеринарния лекарствен продукт, изходните материали за него и при необходимост междинните продукти или други съставки за изпитване в Лабораторията за официален контрол на лекарствените средства (*Official Medicines Control Laboratory*) или в друга одобрена от държава-членка лаборатория, с цел потвърждаване на методите за изпитване, използвани от производителя и описани в документите по кандидатстването съгласно буква и) от първа алинея на член 12, параграф 3;

▼ M1

- 3) аналогично могат да проверяват, по-специално чрез консултиране с национална или референтна лаборатория на Общността, с цел потвърждаване на аналитичния метод за откриване наличието на остатъчни вещества, използван от заявителя за целите на член 12, параграф 3, буква й), второ тире;
- 4) могат да изискат от заявителя допълнителна информация относно данните, изброени в членове 12, 13а, 13б, 13в и 13г, в случаите когато това е възможно. Когато компетентните органи предприемат такова действие, посочения в член 21 срок спира да тече докато не се представи изискваната допълнителна информация. Аналогично, за всеки период от време, в който заявителя може да представи устни или писмени обяснения, сроковете спират да текат.

▼ B*Член 24*

Държавите-членки предприемат всички необходими мерки, за да осигурят, че:

- а) компетентните органи установяват, че производителите и вносителите на ветеринарни лекарствени продукти от трети страни, могат да ги произвеждат в съответствие с данните, предоставени съгласно член 12, параграф 3, буква г), и/или да извършват контролни изпитвания, съгласно методите, описани в документите към заявлението, съгласно член 12, параграф 3, буква и);
- б) компетентните органи могат да разрешат на производители и вносители на ветеринарни лекарствени продукти от трети страни, когато условията го позволяват, определени етапи на производство и/или такива за контролните изпитвания, посочени в буква а), да бъдат извършвани от трети лица; в такива случаи, проверки от компетентните органи се извършват в съответните учреждения.

▼ M1*Член 25*

1. При издаването на разрешително за пускане на пазара, компетентният орган уведомява притежателя на разрешителното за кратката характеристика на ветеринарния лекарствени продукт, който той е одобрил.
2. Компетентната власт предприема всички необходими мерки, за да осигури, че информацията относно ветеринарния лекарствени продукт, и по-специално етикета и листовката за пациента, е в съответствие с кратката характеристика на продукта, одобрена при издаването на разрешителното за пускане на пазара или впоследствие.
3. Компетентната власт незабавно огласява в обществото разрешителното за пускане на пазара, заедно с кратката характеристика на продукта, за всеки ветеринарен лекарствени продукт, който той е разрешил за употреба.
4. Компетентната власт изготвя доклад за оценка и становища по досието във връзка с резултатите от фармацевтичните изпитвания, изпитванията за безопасност и остатъчни вещества, и предклиничните и клинични изпитвания на въпросния ветеринарен лекарствени продукт. Докладът за оценката се актуализира всеки път при появата на нова информация, която е от значение за оценяването на качеството, безопасността или ефикасността на въпросния ветеринарен лекарствени продукт.

▼ M1

Компетентната власт незабавно оповестява в обществото доклада за оценката и мотивите си за даденото становище, след като предварително е заличил всякаква търговска информация, имаща конфиденциален характер.

▼ B*Член 26***▼ M1**

1. Разрешителното за пускане на пазара може да изисква притежателя му да посочи върху първичната опаковка и/или върху външната опаковка и листовката, когато е необходима такава листовка, други данни, които са особено важни за безопасността или защитата на здравето, включително специални предпазни мерки, свързани с употребата на продукта и други предупреждения, в резултат на клинични и фармакологични опити, предвидени в член 12, параграф 3, буква й) и в членове 13—13г или на основата на натрупания опит по време на употребата на ветеринарния лекарствен продукт, след като той вече е пуснат на пазара.

3. При изключителни обстоятелства и след консултиране със заявителя, може да се издаде разрешително, при условие че е изпълнено изискването заявителят да въведе специфични процедури, които се отнасят по-специално до безопасността на ветеринарния лекарствен продукт, за уведомяване на компетентните органи при всеки инцидент, свързан с неговата употреба и да предприеме съответни действия. Този вид разрешителни се издават само поради обективни причини, които могат да бъдат проверени. Продължаването на разрешителното е свързано с годишна повторна оценка на условията.

▼ B*Член 27*

1. След издаване на разрешителното за пускане на пазара, притежателят трябва, по отношение на производствените методи и методите за контрол, предвидени в член 12, параграф 3, точки г) и и), да вземе под внимание научния и техническия прогрес и да направи промени, които могат да са необходими, за да бъде ветеринарния лекарствен продукт, произвеждан и проверяван по общоприети научни методи.

Тези промени подлежат на одобрение от компетентните органи на съответната държава-членка.

▼ M1

2. Компетентната власт може да изиска от заявителя или от притежателя на разрешителното за пускане на пазара да предостави вещества в необходимите количества, за да позволи да се извърши контрол върху определянето на наличието на остатъчни вещества от въпросния ветеринарен лекарствен продукт.

По искане на компетентната власт, притежателят на разрешителното за пускане на пазара предоставя техническия си практически опит и знания с цел улесняване прилагането на аналитичния метод за откриване на остатъчни вещества от ветеринарни лекарствени продукти в националната референтна лаборатория, определена съгласно Директива 96/23/ЕО на Съвета от 29 април 1996 година за мерките за наблюдение на определени вещества и

▼ M1

остатъци от тях в живи животни и продукти от животински произход ⁽¹⁾.

3. Притежателят на разрешителното незабавно предоставя на компетентния орган всяка нова информация, която може да наложи промяна в данните или документите, посочени в член 12, параграф 3, членове 13, 13а, 13б и 14 или приложение I.

По-специално, той веднага информира компетентната власт за всяка забрана или ограничение, наложени от компетентните власти на страна, в която ветеринарния лекарствен продукт е пуснат на пазара, както и за всяка друга нова информация, която би могла да повлияе върху оценката на ползите и риска от употребата на въпросния ветеринарен лекарствен продукт.

С цел да позволи продължително извършване на оценка на съотношението риск/полза, компетентният орган може по всяко време да поиска от притежателя на разрешителното за пускане на пазара да представи данни, които показват, че съотношението риск/полза остава благоприятно.

5. С оглед на разрешаването притежателят на разрешително за пускане на пазара веднага информира компетентните власти за всяко изменение, което той предлага да направи в данните или документите, посочени в членове 12—13г.

Член 27а

След като е издадено разрешително за пускане на пазара, притежателят на разрешителното информира компетентната власт на държавата-членка, която издава разрешителното за датата, на която ветеринарния лекарствен продукт е действително пуснат на пазара в същата държава-членка, като се вземат под внимание различните разрешени лекарствени форми.

Притежателят на разрешителното също така уведомява компетентния орган, ако временно или постоянно се прекрати пускането на продукта на пазара на държавата-членка. Освен с изключение при изключителни обстоятелства, това уведомяване се прави не по-рано от два месеца преди да бъде прекъснато пускането на продукта на пазара.

При искане от страна на компетентната власт, по-специално с оглед на фармакологичната бдителност, притежателят на разрешително за пускане на пазара предоставя на компетентната власт всички данни, които се отнасят за обема на продажбите на ветеринарния лекарствен продукт, и всяка информация, с която той разполага относно количеството на рецептите за този продукт.

Член 28

1. Без да се накърняват разпоредбите на параграфи 4 и 5, разрешителното за пускане на пазара важи за срок от 5 години.

2. Разрешителното може да се подновява след изтичане на пет години от издаването му, въз основа на повторна оценка на съотношението риск/полза.

За целта, притежателят на разрешително за пускане на пазара най-малко шест месеца преди изтичането на срока на валидност съгласно параграф 1 подава консолидиран списък на всички представени документи, свързани с качеството, безопасността и ефикасността на продукта, включително всички въведени изменения след

⁽¹⁾ ОВ L 125, 23.5.1996 г., стр. 10. Директива, изменена с Регламент (ЕО) № 806/2003 (ОВ L 122, 16.5.2003 г., стр. 1).

▼ M1

издаването на разрешителното за пускане на пазара. Компетентната власт може по всяко време да изиска от заявителя да представи изброените документи.

3. След като разрешителното за пускане на пазара бъде подновено, то важи за неограничен период от време, освен ако поради основателни причини, свързани с фармакологичната бдителност, компетентният орган не реши да направи повторно подновяване за нови пет години, съгласно параграф 2.

4. Ако до три години след издаването на разрешително, разрешения ветеринарен лекарствен продукт не бъде действително пуснат на пазара в държавата-членка, която издава разрешителното, то престава да е валидно.

5. Когато разрешен за употреба ветеринарен лекарствен продукт, който преди това е бил пуснат на пазара в държавата-членка, която издава разрешителното, в продължение на три последователни години в действителност не присъства на пазара на тази държава-членка, издаденото за този ветеринарен лекарствен продукт разрешително престава да е валидно.

6. При изключителни случаи и поради съображения за здравето на хората или животните, компетентната власт може да разреши изключения от параграфи 4 и 5. Тези изключения трябва да са надлежно обосновани.

▼ B*Член 29*

Издаването на разрешително не намалява общата юридическата отговорност на производителя и, ако е необходимо, на притежателя на разрешителното.

▼ M1*Член 30*

Издаването на разрешителното за пускане на пазара се отказва, ако представеното на компетентните власти досие не съответства на изискванията на членове 12—13г и член 15.

Разрешителното за пускане на пазара се отказва и ако след преглед на документите и данните, посочени в член 12 и член 13, параграф 1, е ясно, че:

- а) съотношението риск/полза за ветеринарния лекарствен продукт е неблагоприятно при разрешените условия на употреба на продукта; когато заявлението за разрешително касае ветеринарния лекарствен продукт за зоотехническа употреба, трябва да се отдаде специално внимание на ползите от употребата му за здравето на животните и хуманното отношение към тях, както и за безопасността на потребителите; или
- б) продуктът не притежава терапевтичен ефект или заявителят не е представил достатъчно доказателства за този ефект върху вида животни, за лечението на които този продукт е предназначен;
- в) количественият и качественият състав е различен от обявения; или
- г) препоръчаният от заявителя карентен срок е недостатъчен, за да се осигури, че хранителните продукти, получени от лекуваните животни не съдържат остатъчни вещества от ветеринарния лекарствени продукт, които представляват евентуална опасност за здравето на потребителя, или не са приведени достатъчно доказателства за този срок; или
- д) предложеният от заявителя етикет или листовка за пациента не отговаря на изискванията на настоящата директива; или

▼ M1

е) ветеринарният лекарствен продукт се предлага за продажба за употреба, която е забранена съгласно други разпоредби на Общността.

Все пак, когато предстои приемане на законодателна рамка на Общността, компетентният орган може да откаже разрешително за ветеринарния лекарствен продукт, когато е необходимо такова действие за опазване на общественото здраве, здравето на потребителите или животните.

Заявителят или притежателят на разрешително за пускане на пазара е отговорен за точността на подадените документи и данни.

ГЛАВА 4**Процедура за взаимно признаване на разрешителни и децентрализирана процедура***Член 31*

1. За разглеждането на всеки въпрос, свързан с разрешително за пускане на пазара на даден ветеринарен лекарствен продукт в две или повече държави-членки се създава координационна група съгласно процедурите, определени в тази глава. Секретариатът на координационната група се осигурява от Агенцията.

2. Координационната група се състои от по един представител на държава-членка, назначен за период от три години. Членовете на групата може да направят постъпки да бъдат придружавани от експерти.

3. Координационната група изготвя свой правилник за работа, който влиза в сила след като Комисията даде положително становище. Правилникът за работа се прави обществено достояние.

Член 32

1. С оглед на издаването на разрешително за пускане на пазара на ветеринарния лекарствен продукт в повече от една държава-членка, заявителят подава заявления в тези държави-членки на базата на еднакво досие. Досието съдържа цялата административна информация и научната и техническа документация, описана в членове 12—14. Подадените документи включват списък на държавите-членки, свързани със заявлението.

Заявителят изисква една държава-членка да действа като референтна държава-членка и да изготви доклад за оценка във връзка с въпросния ветеринарен лекарствен продукт, съгласно параграфи 2 или 3.

Когато е подходящо, докладът за оценка съдържа оценка за целите на член 13, параграф 5 или член 13а, параграф 3.

2. Ако за ветеринарния лекарствен продукт вече е получено разрешително за пускане на пазара по време на кандидатстването, държавите-членки, които имат отношение по въпроса признават разрешителното за пускане на пазара, издадено от референтната държава-членка. За целта, притежателят на разрешителното изисква от референтната държава-членка да изготви доклад за оценка относно ветеринарния лекарствен продукт или, при необходимост, да актуализира всеки съществуващ доклад за оценка. Референтната държава-членка изготвя или актуализира докладът за оценка в срок от 90 дни от получаването на валидно заявление. Докладът за оценката заедно с одобрената кратка характеристика на продукта, етикета и листовката се изпращат до държавите-членки, имащи отношение по въпроса, и до заявителя.

▼M1

3. Ако до момента на подаване на заявление не е получено разрешително за ветеринарния лекарствен продукт, заявителят изисква от референтната държава-членка да изготви проект на доклад за оценка и проект на кратка характеристика на продукта, етикета и листовката. Референтната държава-членка изготвя тези проекти в срок 120 дни от получаването на валидно заявление и ги изпраща до държавите-членки, имащи отношение по въпроса, и до заявителя.
4. В срок до 90 дни след получаване на документите, посочени в параграфи 2 и 3, държавите-членки, имащи отношение по въпроса одобряват доклада за оценката, кратката характеристика на продукта, етикета и листовката и съответно информират референтната държава-членка.
5. Всяка държава-членка, в която е подадено заявление съгласно разпоредбите на параграф 1, приема решение в съответствие с одобрения доклад за оценка, кратката характеристика на продукта, етикета и листовката до 30 дни след потвърждаване на съгласието.

Член 33

1. Ако в рамките на разрешения срок по член 32, параграф 4, поради съображения за евентуалния сериозен риск за здравето на хората или животните държава-членка е съгласна с доклада за оценка, кратката характеристика на продукта, етикета и листовката, причините за това се представят подробно на референтната държава-членка, другите държави-членки, имащи отношение по въпроса, и на заявителя. Точките, по които не е постигнато съгласие се отнасят незабавно до координационната група.

Ако държава-членка, до която е подадено заявление, предизвика причините, упоменати в член 71, параграф 1 тя престава да се счита за държава-членка, имаща отношение по въпросите на тази глава.

2. Комисията приема указания за определяне на евентуалния сериозен риск за човека или за околната среда.
3. В рамките на координационната група всички държави-членки полагат всички възможни усилия да постигнат съгласие относно действието, което ще се предприеме. Те дават възможност на заявителя устно или писмено да представи своята гледна точка. Ако до 60 дни от съобщаването на причините за несъгласие на координационната група, държавите-членки постигнат съгласие, референтната държава-членка регистрира съгласието, закрива процедурата и съответно информира заявителя за това. В този случай се прилага член 32, параграф 5.
4. Ако в срок от 60 дни държавите-членки не постигнат съгласие, незабавно се информира Агенцията с цел прилагане на процедурата, определена в членове 36, 37 и 38. На Агенцията се представя подробно описание на въпросите, по които не е постигнато съгласие и причините за несъгласието. Копие от тази информация се представя на заявителя.
5. Веднага щом заявителят бъде уведомен, че въпросът е отнесен до Агенцията, той незабавно изпраща до Агенцията копие от информацията и документите, посочени в алинея първа на член 32, параграф 1.
6. В случая, посочен в параграф 4, държавите-членки, които са одобрили доклада за оценка, кратката характеристика на продукта, етикета и листовката на референтната държава-членка, по искане от страна на заявителя, могат да издадат разрешително за пускане на пазара на ветеринарния лекарствен продукт, без да чакат крайния резултат от процедурата, определена в член 36. В този случай,

▼ M1

разрешителното се издава без да се засяга крайния резултат от процедурата.

Член 34

1. Ако са подадени две или три заявления за разрешително за пускане на пазара на конкретен ветеринарен лекарствен продукт, съгласно членове 12—14 и държавите-членки са приели различни решения относно разрешаването на този ветеринарен лекарствен продукт или относно прекратяването на действието, или отменянето на разрешителното, държава-членка или Комисията, или притежателя на разрешителното, може да отнесе въпроса до Комитета по лекарствени средства за ветеринарна употреба, оттук нататък наричана „Комитета“, с цел прилагането на процедурата, определена в членове 36, 37 и 38.

2. С оглед подпомагане хармонизирането на ветеринарните лекарствени продукти, разрешени за употреба в Общността и с оглед по-голяма ефективност на разпоредбите на членове 10 и 11, не по-късно от 30 април 2005 г. държавите-членки изпращат до координационната група списък на ветеринарните лекарствени продукти, за които трябва да се изготви хармонизирана кратка характеристика на продукта.

Координационната група постига съгласие по списъка на лекарствените продукти на базата на изпратените от държавите-членки предложения и изпраща списъка до Комисията.

Лекарствените продукти, включени в списъка, са обект на разпоредбите на параграф 1 съгласно графика, съставен в сътрудничество с Агенцията.

Комисията, като действа в сътрудничество с Агенцията и като взема под внимание гледните точки на заинтересованите страни, постига съгласие по окончателния списък и графика.

Член 35

1. В специални случаи, когато са намесени интереси на Общността, държавите-членки или Комисията, или заявителя, или притежателя на разрешително за пускане на пазара отнасят въпроса до Комитета, с цел прилагане на процедурата, определена в членове 36, 37 и 38, преди да бъде постигнато решение по искане за разрешително за пускане на пазара или за прекратяване на действието или отменяне на разрешителното, или за други промени в условията на разрешително за пускане на пазара, които се налагат, за да се вземе под внимание по-специално информацията, събрана съгласно дял VII.

Държавите-членки, имащи отношение по въпроса или Комисията ясно идентифицират въпроса, който се отнася за разглеждане до Комитета и информират заявителя или притежателя на разрешителното за пускане на пазара.

Държавата-членка и заявителя или притежателя на разрешително за пускане на пазара изпращат до Комитета цялата налична информация, отнасяща се до конкретния въпрос.

2. Когато отнесения за разглеждане до Комитета въпрос касае гама от лекарствени продукти или терапевтична група, Агенцията може да съкрати процедурата само до конкретни части от разрешителното.

В този случай за лекарствените продукти важи член 39, само ако те се включват в процедурата за издаване на разрешително за пускане на пазара, посочена в тази глава.

▼ M1

Член 36

1. Когато се прави позоваване на процедурата, определена в този член, Комитетът разглежда конкретния въпрос и до 60 дни от датата, на която въпроса е отнесен до него, издава мотивирано становище.

Все пак, в случаите представени на Комитетът съгласно членове 34 и 35, този срок може да бъде удължен от Комитетът за допълнителен период от не повече от 90 дни, като се вземат под внимание гледните точки на засегнатите по въпроса притежатели на разрешително за пускане на пазара.

При спешни ситуации и по предложение на неговия председател, Комитетът може да се съгласи на по-къс срок.

2. С цел да разгледа въпроса, Комитетът назначава един от своите членове да действа като докладчик. Комитетът може да назначи и независими експерти, които да го консултират по специфични въпроси. Когато назначава тези експерти, Комитетът определя техните задачи и посочва срок за изпълнението им.

3. Преди да издаде становището си, Комитетът дава възможност на заявителя или на притежателя на разрешителното за пускане на пазара да представи писмени или устни обяснения в посочен от него срок.

Становището на Комитетът включва проект на кратка характеристика на продукта и проекти на етикет и листовка.

Ако счита за целесъобразно, Комитетът може да покани всяко друго лице да представи пред него информация, свързана с въпроса.

Комитетът може да прекрати действието на срока, посочен в параграф 1, за да позволи на заявителя или притежателя на разрешителното за пускане на пазара да подготвят обясненията си.

4. Агенцията незабавно информира заявителя или притежателя на разрешителното за пускане на пазара, когато становището на Комитетът е, че:

- заявителят не отговаря на критериите за издаване на разрешение, или
- предложената от заявителя или притежателя на разрешителното за пускане на пазара кратка характеристика на продукта съгласно член 14 трябва да се измени, или
- разрешителното трябва да се издаде при определени условия във връзка с условията, считани за особено важни за безопасната и ефективна употреба на ветеринарния лекарствен продукт, включително фармакологичната бдителност, или
- разрешителното за пускане на пазара трябва да се прекрати, да се промени или да се отмени.

До 15 дни след получаване на становището, заявителят или притежателят на разрешителното за пускане на пазара може писмено да уведоми Агенцията за намерението си да поиска повторно разглеждане на становището. В такъв случай, до 60 дни от получаването на становището той изпраща до Агенцията подробни мотиви за искането си.

В рамките на 60 дни след получаване на мотивите за искането, Комитетът разглежда повторно своето становище в съответствие с член 62, параграф 1, четвърта алинея от Регламент (ЕО) № 726/2004. Причините за постигнатото заключение се прилагат към доклада за оценка, посочен в параграф 5 от този член.

5. До 15 дни след приемането му, Агенцията изпраща окончателното становище на Комитетът до държавите-членки, Комисията и заявителя или притежателя на разрешителното за пускане на

▼ M1

пазара, заедно с доклад, в който се описва оценката на ветеринарния лекарствен продукт и причините за заключенията му.

При становище в подкрепа на издаването или поддържането на разрешително за пускане на пазара, към него се прилагат следните документи:

- a) проект на кратка характеристика на продукта, посочена в член 14; при необходимост, той трябва да отразява различията във ветеринарните изисквания в държавите-членки;
- б) всички условия, които могат да повлияят върху разрешаването по смисъла на параграф 4;
- в) данни за всички препоръчани условия или ограничения във връзка с безопасната и ефективна употреба на ветеринарния лекарствен продукт;
- г) проектите на етикета и листовката.

Член 37

До 15 дни след получаване на становището, Комисията подготвя проект на решение, което да се вземе във връзка със заявлението, като взема под внимание правото на Общността.

При проекторешение, което предвижда издаването на разрешително за пускане на пазара се прилагат документите, посочени в член 36, параграф 5.

Ако по изключение, проекторешението не е в съответствие със становището на Агенцията, Комисията прилага и подробно обяснение на причините за различията.

Проекторешението се изпраща до държавите-членки и заявителя или притежателя на разрешителното за пускане на пазара.

▼ B*Член 38***▼ M1**

1. Комисията взема окончателно решение съгласно процедурата, посочена в член 89, параграф 3 и до 15 дни след нейното приключване.

▼ B

2. Правилникът за работа на Постоянния комитет, създаден с член 89, параграф 1, се приспособява, за да вземе под внимание задълженията, възложени му съгласно настоящата глава.

Това приспособяване включва следното:

— освен в случаите, посочени в член 37, трети параграф, становището на Постоянния комитет се получава в писмен вид,

▼ M1

— държавите-членки имат на разположение 22 дни, за да изпратят до Комисията писмените си забележки. Все пак, ако трябва спешно да се вземе решение, председателя може да определи по-кратък срок в зависимост от степента на неотложност. Освен при изключителни обстоятелства, този срок не е по-кратък от 5 дни,

— държавите-членки имат вариант да подадат писмено искане за обсъждане на проекторешението на пленарно заседание на Постоянния комитет.

▼ B

Когато, в становището на Комисията, писмените становища на държавите-членки повдигнат важни нови въпроси от научно или

▼B

техническо естество, които не са засегнати в становището на Агенцията, Председателят прекратява временно процедурата и отнася заявлението обратно към Агенцията за допълнително разглеждане.

Разпоредбите, необходими за прилагането на настоящия параграф, се приемат от Комисията в съответствие с процедурата, предвидена в член 89, параграф 2.

▼M1

3. Решението, посочено в параграф 1, се адресира до всички държави-членки и се съобщава за информация на притежателя на разрешителното за пускане на пазара или на заявителя. Държавите-членки, имащи отношение по въпроса и референтната държава-членка, издават или оттеглят разрешително за пускане на пазара, или променят условията на разрешителното за пускане на пазара, поради необходимостта да спазят решението до 30 дни от съобщението за него, като се позовават на решението. Съответно те информират за това Комисията и Агенцията.

▼B*Член 39*

1. Всяко заявление от притежателя на разрешителното за пускане на пазара за изменение на разрешителното за пускане на пазара, което е издадено в съответствие с разпоредбите на настоящата глава, се представя на всички държави-членки, които преди това са разрешили съответния ветеринарен лекарствен продукт.

Комисията, след консултация с Агенцията, приема подходящите мерки за проверка на промените в условията на разрешителното за пускане на пазара.

▼M1

▼B

Тези мерки се приемат от Комисията във формата на регламент за прилагане, съгласно процедурата, предвидена в член 89, параграф 2.

2. В случай на арбитраж, представен на Комисията, процедурата, установена в членове 36, 37 и 38 се прилага по аналогия към измененията, направени в разрешенията за пускане на пазара.

Член 40

1. Когато държава-членка счита, че промяната на условията на разрешително за пускане на пазара, което е издадено в съответствие с разпоредбите на настоящата глава, или неговото прекратяване или отнемане, е необходимо за опазване на здравето на хората или животните или на околната среда, съответната държава-членка незабавно отнася въпроса до Агенцията, за прилагане на процедурите, предвидени в членове 36, 37 и 38.

2. Без да засяга разпоредбите на член 35, в изключителни случаи, когато спешно действие е необходимо за опазване на здравето на хора или животни или на околната среда, докато се вземе окончателно решение, държавата-членка може да временно да прекрати пускането на пазара или употребата на съответния ветеринарен лекарствен продукт на нейна територия. Тя уведомява Комисията и другите държави-членки не по-късно от следващия работен ден за мотивите за своето действие.

▼B*Член 41*

Членове 39 и 40 се прилагат по аналогия за ветеринарни лекарствени продукти, разрешени от държавите-членки, след становище на Комитета, представено в съответствие с член 4 от Директива 87/22/ЕИО, преди 1 януари 1995 г.

Член 42

1. Агенцията публикува годишен доклад за действието на процедурите, предвидени в настоящата глава и го изпраща за информация на Европейския парламент и на Съвета.

▼M1

2. Най-малко на всеки десет години Комисията издава доклад за придобития опит въз основа на процедурите, предвидени в тази глава, като предлага изменения, необходими за подобряване на процедурите. Комисията внася този доклад в Европейския парламент и в Съвета.

Член 43

Член 33, параграфи 4, 5 и 6 и членове 34—38 не се прилагат за хомеопатични ветеринарни лекарствени продукти, посочени в член 17.

Членове 32—38 не се прилагат за хомеопатични ветеринарни лекарствени продукти, посочени в член 19, параграф 2.

▼B

ДЯЛ IV

ПРОИЗВОДСТВО И ВНОС*Член 44*

1. Държавите-членки предприемат всички необходими мерки, за да осигурят, че производството на ветеринарни лекарствени продукти на тяхна територия е подчинено на притежаване на разрешително. Това разрешително за производство също така се изисква за ветеринарните лекарствени продукти, предназначени за износ.

2. Разрешителното, посочено в параграф 1, се изисква за пълно и частично производство и за различните процеси на разделяне, опаковане или представяне.

Такова разрешително, обаче, не се изисква за приготвяне, разделяне, промени в опаковката или представянето, когато тези процеси се извършват само за продажба на дребно от фармацевт в аптека или от лица, законно оторизирани в държавите-членки, да извършват такива процеси.

3. Разрешителното, посочено в параграф 1, също се изисква при внос от трети страни в държава-членка; този дял и член 83 се прилагат за такъв внос, както и за производство.

Държавите-членки предприемат всички подходящи мерки, за да гарантират, че ветеринарните лекарствени продукти, внесени на нейна територия от трета страна и предназначени за друга държава-членка, се придружават от копие на разрешителното, посочено в параграф 1.

▼M1

4. Държавата-членка изпраща до Агенцията копие от разрешителните за производство, посочени в параграф 1. Агенцията

▼M1

въвежда тази информация в базата данни на Общността, посочена в член 80, параграф 6.

▼B*Член 45*

За да получи разрешително за производство, кандидатът трябва да отговаря поне на следните изисквания:

- а) той определя ветеринарните лекарствени продукти и фармацевтичните форми, които следва да се произвеждат или внасят, а също и мястото, където те следва да се произвеждат и/или контролират;
- б) той разполага, за производството или вноса на горепосочените, подходящи и достатъчни помещения, техническо оборудване и контролна апаратура, отговарящи на законовите изисквания, които съответната държава-членка определя за производството и контрола, и за съхранението на продуктите, в съответствие с член 24;
- в) той разполага с услугите на поне едно квалифицирано лице, по смисъла на член 52.

Кандидатът предоставя в заявлението данни, за да докаже, че отговаря на горните изисквания.

Член 46

1. Компетентният орган в държавата-членка не издава разрешително за производство, докато не е установил точността на данните, осигурени съгласно член 45, като събира сведения чрез свои представители.
2. За да се осигури, че изискванията, определени в член 45, са спазени, разрешителното може да зависи от изпълнението на определени задължения, наложени при издаването на разрешителното, или на по-късно.
3. Разрешителното се отнася само за помещенията определени в заявлението и за ветеринарните лекарствени продукти и фармацевтични форми, посочени в това заявление.

Член 47

Държавите-членки предприемат всички необходими мерки, за да гарантират, че времето необходимо за процедурата за издаване на разрешително за производство, не превишава 90 дни от деня, в който компетентния орган е получил заявлението.

Член 48

Ако притежателят на разрешително за производство поиска промяна на някое от данните, посочени в член 45, първи параграф, букви а) и б), времето, необходимо за процедурата, свързана с това искане, не превишава 30 дни. При изключителни случаи, този период от време може да се удължи до 90 дни.

Член 49

Компетентният орган на държавите-членки може да изиска от кандидата допълнителна информация, относно данните, предоставени съгласно член 45, и квалифицираното лице, посочено в

▼B

член 52; когато съответният компетентен орган упражнява това право, прилагането на срока, посочен в членове 47 и 48 се прекратява временно, до осигуряването на допълнителните данни.

Член 50

Притежателят на разрешително за производство е длъжен най-малко да:

- а) разполага с услугите на персонал, отговарящ на съществуващите законови изисквания в съответната държава-членка, за производство и контрол;
- б) разполага с разрешените ветеринарни лекарствени продукти само в съответствие със законодателството на съответните държави-членки;
- в) уведомява предварително компетентния орган за всяка промяна, която желае да направи на някоя от данните, осигурени съгласно член 45; компетентният орган се уведомява незабавно във всеки случай, когато квалифицираното лице, посочено в член 52, неочаквано е сменено;
- г) разрешава на представителите на компетентния орган на съответната държава-членка достъп до помещенията по всяко време;
- д) подпомага квалифицираното лице, посочено в член 52, да изпълнява задълженията си, като специално предоставя на негово разположение всички необходими средства;

▼M1

- е) спазва принципите и указанията на добрата производствена практика за лекарствени продукти и използва като изходни материали (суровини) само активни вещества, които са произведени в съответствие с подробните указания за добрата производствена практика за изходни материали (суровини);

▼B

- ж) води подробни записи за всички ветеринарни лекарствени продукти, доставени от него, включително мостри, съгласно законите на страните по местоназначение. Най-малко следната информация следва да се регистрира за всяка сделка, независимо дали се прави с цел плащане или не:

- дата,
- наименование на ветеринарния лекарствен продукт,
- доставено количество,
- име и адрес на получателя,
- партиден номер.

Тези документи са на разположение за проверка от компетентните органи за период от поне три години.

▼M1*Член 50a*

1. За целите на настоящата директива, производството на активни вещества, използвани като изходни материали (суровини) включва пълното или частично производство или внос на активна вещество, използвана като изходен материал (суровина), определена в част 2, раздел В на приложение I, и отделните процеси по разпределяне, опаковане или представяне в търговски вид преди включването ѝ във ветеринарния лекарствен продукт, в т.ч. дейностите по препаketиране или преetikетиране, извършвани от дистрибутора на изходния материал (суровина).

▼ M1

2. Измененията, които могат да се наложат с цел адаптиране на разпоредбите на този член към научно-техническия прогрес се приемат съгласно процедурата, посочена в член 89, параграф 2.

▼ B*Член 51*

Принципите и насоките за добра производствена практика на ветеринарни лекарствени продукти, посочени в член 50, буква е), се приемат под формата на директива, адресирана до държавите-членки, съгласно процедурите, предвидени в член 89, параграф 2.

Подробни насоки се публикуват от Комисията и преработват по целесъобразност, за да се вземе под внимание научния и технически прогрес.

▼ M1

Принципите на добрата производствена практика, свързана с производството на активни вещества, използвани като изходни материали (суровини), посочена в член 50 буква е) се приемат под формата на подробни указания.

Комисията публикува също така и указания за формата и съдържанието на разрешителното, упоменато в член 44, параграф 1, докладите, посочени в член 80, параграф 3 и за формата и съдържанието на сертификата за добра производствена практика, посочен в член 80, параграф 5.

▼ B*Член 52*

1. Държавите-членки предприемат всички необходими мерки, за да гарантират, че притежателя на разрешително за производство има постоянно и непрекъснато на свое разположение услугите на поне едно квалифицирано лице, което изпълнява условията, посочени в член 53 и, по-специално, отговаря за изпълнение на задълженията, определени в член 55.

2. Ако лично отговаря на условията, посочени в член 53, притежателят на разрешителното може самият той да поеме отговорността, посочена в параграф 1.

*Член 53***▼ M1**

1. Държавите-членки осигуряват, че квалифицираното лице, упоменато в член 52, параграф 1, отговаря на условията за квалификация, посочени в параграфи 2 и 3.

▼ B

2. Квалифицираното лице трябва да притежава диплома, удостоверение или друг документ за професионална квалификация, издадено при завършване на университетски курс на обучение, или курс, признат като еквивалентен от съответната държава-членка, с продължителност от поне четири години на теоретично и практическо обучение в една от следните научни дисциплини: фармация, медицина, ветеринарна наука, химия, фармацевтична химия и технология, биология.

Минималната продължителност на университетския курс може да е три и половина години, когато курсът е последван от период на теоретично и практическо обучение от поне една година и включва практическо обучение от поне шест месеца в аптека, отворена за граждани, подкрепено с изпит на университетско ниво.

▼B

Когато съществуват едновременно два университетски или признати еквивалентни курса в една държава-членка и когато единия от тях е с продължителност от четири години, а другия от три, дипломата, удостоверение или друг документ за професионална квалификация, издадени при завършване на тригодишния университетски курс или неговия признат еквивалент, се счита че изпълнява условието за продължителност, посочено в първа алинея, така че дипломите, удостоверенията или другите документи за професионална квалификация, издадени при завършване на двата курса се признават като еквивалентни от въпросната държава.

Курсът включва теоретично и практическо обучение, обхващащо поне следните основни предмети:

- експериментална физика,
- обща и неорганична химия,
- органична химия,
- аналитична химия,
- фармацевтична химия, включваща анализ на лекарствени продукти,
- обща и приложна биохимия (медицинска),
- физиология,
- микробиология,
- фармакология,
- фармацевтична технология,
- токсикология,
- фармакогнозия (изучаване на състава и ефектите на активните елементи в естествените субстанции от растителен и животински произход).

Обучението по тези предмети следва да е така балансирано, че да позволи на съответното лице да изпълни изискванията, определени в член 55.

Доколкото някои дипломи, удостоверения или други документи за професионална квалификация, посочени в настоящия параграф, не изпълняват критериите, посочени по горе, компетентният орган на държавата-членка гарантира, че съответното лице предоставя доказателства, че притежава, по включените предмети, необходимите знания за производството и контрола на ветеринарни лекарствени продукти.

3. Квалифицираното лице трябва да има придобит практически опит от поне две години, в едно или повече предприятия, които са оторизирани производители, в дейности като качествен анализ на лекарствени продукти, количествен анализ на активни субстанции и изпитвания и проверки, необходими за гарантиране на качеството на ветеринарни лекарствени продукти.

Продължителността на практическия опит може да бъде намалена с една година, когато университетския курс продължава поне пет години и с година и половина, когато курса продължава поне шест години.

*Член 54***▼M1**

1. Лице, което се занимава с дейностите на лицето, посочено в член 52, параграф 1 в държава-членка на датата, на която става приложима Директива 81/851/ЕИО, без да се спазват разпоредбите

▼ M1

на член 53, се допуска да продължи да се занимава с тези дейности на територията на Общността.

▼ B

2. Притежателят на диплома, удостоверение или друг документ за професионална квалификация, издадено при завършване на университетски курс — или курс, признат като еквивалентен от съответната държава-членка — по научна дисциплина, позволяваща му да се ангажира с дейностите на лицето, посочено в член 52, съгласно законите на тази държава може — ако е започнало курса си преди 9 октомври 1981 г. — да бъде считано за квалифицирано да изпълнява в тази държава задълженията на лицето, посочено в член 52, като се счита, че преди това, то е било ангажирано със следните дейности в продължение на поне две години преди 9 октомври 1991 г., в едно или повече предприятия с разрешително за производство: надзор на производството и/или качествен и количествен анализ на активни субстанции, и необходимо изпитване и проверки, като директно подчинено на лицето, както е посочено в член 52, за да гарантира качеството на ветеринарни лекарствени продукти.

Ако съответното лице е придобило практическия опит, посочен в първата алинея, преди 9 октомври 1971 г., то трябва да завърши допълнителен едногодишен практически опит, в съответствие с условията, посочени в първата алинея, н, веднага преди да бъде ангажирано с такива дейности.

Член 55

1. Държавите-членки предприемат всички необходими мерки, за да гарантират, че квалифицираното лице, посочено в член 52, без да се засяга неговата връзка с притежателя на разрешителното за производство, в контекста на процедурите, предвидени в член 56, е отговорно да гарантира, че:

а) за ветеринарни лекарствени продукти, произведени в съответната държава-членка, всяка партида ветеринарни лекарствени продукти е произведена и проверена в съответствие с действащите закони в тази държава-членка и в съответствие с изискванията на разрешителното за пускане на пазара;

▼ M1

б) при ветеринарни лекарствени продукти, идващи от трети страни, дори ако са произведени в Общността, всяка внесена партида от готовата продукция е била подложена на пълен качествен анализ в държава-членка, количествен анализ най-малко на всичките активни вещества, и на всички други изпитвания или контрол, необходими за осигуряване качеството на ветеринарните лекарствени продукти съгласно изискванията на разрешителното за пускане на пазара.

▼ B

Партиди от ветеринарни лекарствени продукти, които са били подложени на такъв контрол в държава-членка, се освобождават от горепосочените контроли, ако се пускат на пазара в друга държава-членка, придружени от докладите за проверките, подписани от квалифицираното лице.

2. За ветеринарни лекарствени продукти, внесени от трета държава, когато са сключени подходящи договорености на Общността с държавата-износител, които да гарантират, че производителят на ветеринарни лекарствени продукти прилага стандарти за добра производствена практика, еквивалентни на тези, установени в Общността, и да гарантират, че проверките, определени в параграф 1, първа алинея, буква б), са извършени в държавата-износител, квалифицираното лице може да бъде освободено от отговорност да извършва тези проверки.

▼B

3. Във всички случаи, и по-специално, когато ветеринарните лекарствени продукти се пускат за продажба, квалифицираното лице удостоверява в регистър или еквивалентен документ за тази цел, че всяка производствена партида отговаря на разпоредбите на настоящия член; посоченият регистър или еквивалентният документ се актуализира при извършване на операции и остава на разположение на представителите на компетентния орган за периода, определен в разпоредбите на държавата-членка,, и, във всеки случай, поне за пет години.

Член 56

Държавите-членки гарантират, че задълженията на квалифицираните лица, посочени в член 52, се изпълняват чрез съответни административни мерки или като се поставят тези лица да подлежат на професионалния кодекс за поведение.

Държавите-членки могат да предвидят временно отстраняване на такова лице при започване на административни или дисциплинарни производства срещу него, поради неизпълнение на своите задължения.

Член 57

Разпоредбите на настоящия дял се прилагат за хомеопатични ветеринарни лекарствени продукти.

ДЯЛ V

ЕТИКЕТИРАНЕ И ЛИСТОВКА В ОПАКОВКА*Член 58*

1. ►**M1** С изключение в случаите на лекарствени продукти, посочени в член 17, параграф 1, компетентният орган одобрява първичната опаковка и външната опаковка на ветеринарните лекарствени продукти. Опаковката съдържа следната информация, която съответства на представените данни и документи съгласно членове 12—13г и кратката характеристика на продукта и е изписана с четливи букви: ◀

▼M1

- а) наименование на лекарствения продукт, следвано от концентрацията и фармацевтичната му форма. Ако лекарственият продукт съдържа само едно активно вещество и наименованието му е измислено, се изписва възприетото име;
- б) обявяване на активните вещества, изразени количествено и качествено за единица доза или съгласно начина на приложение за определен обем или тегло, с използване на възприетите имена;

▼B

- в) Партиден номер на производителя;
- г) Номер на разрешителното за пускане на пазара;

▼M1

- д) име/фирма и седалище/адрес на управление на притежателя на разрешителното за пускане на пазара и, когато е възможно, на представителя, определен от притежателя на разрешителното за пускане;
- е) вида животни, за които е предназначен ветеринарния лекарствен продукт; метода и ако е възможно, схемата на

▼ M1

прилагане. Остава се място, където да се посочи предписаната доза;

- ж) карентният срок за ветеринарни лекарствени продукти за прилагане върху продуктивни животни за всички видове и за различните хранителни продукти (месо и карангия, яйца, мляко, мед), включително продуктите, чийто карентен срок е нула;

▼ B

- з) Край на срока на годност на ясен език;
и) Специални предпазни мерки при съхранение, ако има такива;

▼ M1

- й) специални предпазни мерки, свързани с обезвреждане на неизползвани лекарствени продукти или когато е подходящо, отпадъци, получени от ветеринарни лекарствени продукти, както и позоваване на всяка съответна въведена система за събиране на отпадъци;

▼ B

- к) Данни, които трябва да бъдат отбелязани, съгласно член 26, параграф 1, ако има такива;

▼ M1

- л) думите „Само за лечение на животни“ или в случай на лекарствени продукти, посочени в член 67, думите „Само за лечение на животни — предоставя се само при рецепта от ветеринарен лекар“.

▼ B

2. Фармацевтичната форма и съдържанието по тегло, обем или брой на единици-доза, трябва да са показани само на външната опаковка.

3. Разпоредбите на част 1, точка А от приложение I, доколкото се отнасят до качествения и количествен състав на ветеринарните лекарствени продукти по отношение на активните субстанции, се прилагат към данните, предвидени в параграф 1, буква б).

4. Данните, посочени в параграф 1, букви от е) до л) се посочват върху външната опаковка и върху опаковката на лекарствените продукти на езика или езиците на държавата, в която се пускат на пазара.

▼ M1

5. При ветеринарни лекарствени продукти, за които е издадено разрешително за пускане на пазара съгласно Регламент (ЕО) № 726/2004, държавите-членки могат да разрешат или да изискат върху външната опаковка да се нанесе допълнителна информация относно разпространението, притежаването, продажбата или други необходими предпазни мерки, при условие че тази информация не е в нарушение на правото на Общността или на условията на разрешителното за пускане на пазара, и няма рекламна цел.

Тази допълнителна информация се дава в клетка оградена със синя ивица, за да се разграничава ясно от информацията, посочена в параграф 1.

▼ B*Член 59***▼ M1**

1. За ампули, данните посочени в алинея първа от член 58, параграф 1 се дават на външната опаковка. Все пак, върху първичната опаковка е необходимо да се посочат само следните данни:

▼ B

— наименование на ветеринарния лекарствен продукт,

▼B

- количество активни субстанции,
- начин на предписване(прилагане),
- партиден номер на производителя,
- срок на годност,
- думите „За лечение само на животни“.

▼M1

2. При малки първични опаковки, съдържащи единична доза, с изключение на ампули, върху които е невъзможно да се посочат данните, споменати в параграф 1, изискванията на член 58, параграфи 1, 2 и 3 важат само за външната опаковка.

3. Данните, посочени в трето и шесто тире от параграф 1 се посочват върху външната опаковка и върху първичната опаковка на лекарствения продукт на езика или езиците на страната, в която тези продукти се пускат на пазара.

Член 60

Когато няма външна опаковка, всички данни, които трябва да присъстват върху тази опаковка съгласно членове 58 и 59, се посочват върху първичната опаковка.

▼B*Член 61***▼M1**

1. Включването на листовка в опаковката на ветеринарни лекарствени продукти е задължително, освен ако цялата информация, която се изисква от този член може да се пренесе върху първичната опаковка и външната опаковка. Държавите-членки вземат всички необходими мерки, за да осигурят, че листовката се отнася само за ветеринарния лекарствен продукт, в който тя се включва. Листовката трябва да е написана с разбираеми за обществеността термини и да е на езика/езиците на държавата-членка, в която ветеринарният лекарствен продукт се предлага на пазара.

Алинея първа не пречи листовката да бъде написана на няколко езика, при условие че дадената информация е еднаква на всички езици.

За специфични ветеринарни лекарствени продукти компетентните органи могат да освободят етикетите и листовките от задължението върху тях да се посочват определени данни и листовката да бъде на официалния език/езици на държавата-членка, в която продуктът се пуска на пазара, когато продуктът е предназначен да се прилага само от ветеринарен лекар.

2. Компетентните власти одобряват листовките за пациента. Листовките съдържат най-малко следната информация, в показаната последователност, която отговаря на данните и документите, предвидени съгласно членове 12—13г и одобрената кратка характеристика на продукта:

- а) име/фирма и седалище/адрес на управление на притежателя на разрешителното за пускане на пазара и на производителя и, когато е възможно, на представителя на притежателя на разрешителното за пускане на пазара;
- б) наименование на ветеринарния лекарствен продукт, следвано от концентрацията и фармацевтичната му форма. Ако продукта съдържа само едно активно вещество и наименованието му е измислено, се изписва възприетото име. Когато ветеринарния лекарствен продукт е разрешен съгласно процедурата, пред-

▼ M1

видена в членове 31—43 в държавите-членки, имащи отношение по въпроса под различни наименования, се дава списък на разрешените наименования във всяка държава-членка;

▼ B

- в) терапевтични показания;
- г) противопоказания и нежелани реакции, доколкото тези данни са необходими при употребата на ветеринарния лекарствен продукт;
- д) видовете животни, за които е предназначен ветеринарния лекарствен продукт, дозировката за всеки вид, метода и начина на прилагане и съвет за правилното прилагане, ако е необходимо;
- е) карентен период, дори когато е нулев, в случаите на ветеринарни лекарствени продукти, предписвани на животни, които произвеждат храна;
- ж) специални предпазни мерки за съхранение, ако има такива;
- з) данни, необходими да бъдат посочени съгласно член 26, параграф 1, ако има такива;
- и) специални предпазни мерки за изхвърляне на неизползваните лекарствени продукти или отпадните материали от лекарствените продукти, ако има такива.

▼ M1*Член 62*

Когато разпоредбите на този дял не са спазени и официалното съобщение, адресирано до въпросното лице не даде нужния резултат, компетентните власти на държавите-членки могат да прекратят действието или да отменят разрешителното за пускане на пазара.

▼ B*Член 63*

Изискванията на държавите-членки относно условията за снабдяване на населението, отбелязването на цените върху лекарствени продукти за ветеринарна употреба и правата на индустриална собственост, не се засягат от разпоредбите на този дял.

Член 64

1. Без да се засяга параграф 2, хомеопатичните ветеринарни лекарствени продукти се етикетират съгласно разпоредбите на този дял и идентифицират, чрез поставяне върху етикетите им, в ясно четлив вид, на думите „хомеопатичен лекарствен продукт за ветеринарна употреба“.

▼ M1

2. Към изричното посочване на думите „хомеопатичен ветеринарен лекарствен продукт без одобрени терапевтични показания“, върху етикета и, когато е подходящо, върху листовката за хомеопатични ветеринарни лекарствени продукти, посочени в член 17, параграф 1, се нанася само следната информация, без друга информация:

— научното име на шока, следвано от степента на разреждане, като се използват символите на действащата фармакопея съгласно точка 8 на член 1. Ако хомеопатичния ветеринарен

▼ M1

лекарствен продукт се състои от повече от един шок, върху етикета освен научните им имена се упоменава и измисленото име,

▼ B

- име и адрес на притежателя на разрешително за пускане на пазара и, при необходимост, на производителя,
- метод за прилагане и, ако е необходимо, начин,
- срок на годност, в ясни срокове (месец, година),
- фармацевтична форма,
- съдържание на търговския вид,
- специални предпазни мерки за съхранение, ако има,
- прицелни видове,
- специално предупреждение за лекарствения продукт, ако е необходимо,
- партиден номер на производителя,
- регистрационен номер.

▼ M1

ДЯЛ VI

ПРИТЕЖАВАНЕ, РАЗПРОСТРАНЕНИЕ И ОТПУСКАНЕ НА ВЕТЕРИНАРНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ**▼ B**

Член 65

1. Държавите-членки предприемат всички подходящи мерки, за да осигурят, че дистрибуцията на едро на ветеринарни лекарствени продукти подлежи на притежаване на разрешително и да гарантират, че времето, необходимо по процедурата за предоставяне на такова разрешително не превишава 90 дни от датата, на която компетентният орган получи искането.

Държавите-членки могат да изключат снабдяването на един търговец на дребно от друг с малки количества ветеринарни лекарствени продукти от приложното поле на определението за дистрибуция на едро.

2. За да получи разрешително за дистрибуция, кандидатът трябва да разполага с технически компетентен персонал и подходящи и достатъчни помещения, отговарящи на изискванията, установени в съответната държавата-членка, за съхранението и работата с ветеринарни лекарствени продукти.

3. От притежателя на разрешителното за дистрибуция се изисква да води подробни записи. Следната минимална информация се записва за всяка влизаща или излизаща сделка:

- а) дата;
- б) точна идентичност на ветеринарния лекарствен продукт;
- в) номер на производствената партида, срок на годност;
- г) получено или доставено количество;
- д) име и адрес на доставчика или получателя;

Поне веднъж годишно се извършва подробен одит и се сравняват входящите и изходящи лекарствени количества с наличните на склад, като се отбелязват всякакви несъответствия.

▼ B

Тези документи трябва да са на разположение на компетентните органи за проверка, за период от поне три години.

▼ M1

3а. Притежателят на разрешителното за разпространение разполага с план за действие при спешни случаи, гарантиращ ефективното осъществяване на всяка операция по изтегляне, което е разпоредено от компетентните органи или предприятието съвместно с производителя на въпросния продукт или притежателя на разрешителното за пускане на пазара.

▼ B

4. Държавите-членки предприемат всички подходящи мерки, за да гарантират, че търговците на едро снабдяват с ветеринарни лекарствени продукти само лица, на които е разрешено да извършват дейност на дребно, в съответствие с член 6б, или други лица, на които е законно разрешено да получават ветеринарни лекарствени продукти от търговци на едро.

▼ M1

5. Всеки дистрибутор, който е различен от притежателя на разрешителното за пускане и който внася продукт от друга държава-членка, уведомява притежателя на разрешителното за пускане на пазара и компетентната власт в държавата-членка, в която ще се внася продукта, за намерението си да го внася. При продукти, за които не е издадено разрешително съгласно Регламент (ЕО) № 726/2004, компетентния орган се уведомява, без да се засягат другите допълнителни процедури, предвидени в законодателството на тази държава-членка.

▼ B*Член 6б*

1. Държавите-членки предприемат всички подходящи мерки, за да осигурят, че снабдяването на търговците на дребно с ветеринарни лекарствени продукти се извършва от лица, на които е разрешено да извършват такива операции, по законодателството на съответната държава-членка.

2. ► **M1** Всяко лице, което съгласно параграф 1 има разрешение да снабдява с ветеринарни лекарствени продукти, е длъжно да води подробна документация за ветеринарните лекарствени продукти, които могат да се доставят само по рецепта, като при всяка входяща и изходяща операция се отбелязва следната информация: ◀

- а) дата;
- б) точна идентичност на ветеринарния лекарствен продукт;
- в) производствен партиден номер;
- г) получено или доставено количество;
- д) име и адрес на доставчика или получателя;
- е) където е уместно, име и адрес на ветеринарния лекар, издал рецептата и копие от рецептата.

Поне веднъж годишно се извършва подробен одит, като постъпващите и напускащите ветеринарни лекарствени продукти се съгласуват с наличните на склад продукти, като всяко несъответствие се отбелязва.

▼ M1

Тази документация трябва да е на разположение за срок от пет години за целите на проверка от компетентните власти.

3. Държавите-членки могат да позволят доставката на своите територии на ветеринарни лекарствени продукти за продуктивни

▼ M1

животни, за които се изисква ветеринарна рецепта от регистрирано за тази цел лице или под негов контрол, като то предоставя гаранции по отношение на квалификация, водене на документация и докладване в съответствие с националното право. Тази разпоредба не се отнася за ветеринарни лекарствени продукти за орално или парентерално лечение на бактериални инфекции.

▼ B*Член 67***▼ M1**

Без да се засягат по-строгите правила на Общността или националните правила, свързани с отпускането на ветеринарни лекарствени продукти, които имат за цел опазване здравето на хората и животните, се изисква ветеринарна рецепта за отпускането на обществото на следните ветеринарни лекарствени продукти:

▼ B

- а) тези продукти, подлежащи на официални ограничения за снабдяване и употреба, като:
- ограничения, произтичащи от прилагане на съответните конвенции на Организацията на обединените нации за наркотични и психотропни вещества,
 - ограничения за употреба на ветеринарни лекарствени продукти, произтичащи от правото на Общността;

▼ M1

- аа) ветеринарни лекарствени продукти, предназначени за продуктивни животни.

Все пак държавите-членки могат да позволят изключения от това изискване съгласно определените критерии в съответствие с процедурата, посочена в член 89, параграф 2.

Държавите-членки могат да продължат да прилагат националните разпоредби до:

- i) датата на прилагане на решението, прието съгласно първа алинея; или
- ii) 1 януари 2007 година, ако до 31 декември 2006 година няма прието такова решение;

▼ B

- б) тези продукти по отношение, на които трябва да се вземат специални предпазни мерки от ветеринарния лекар, за да се предотврати ненужен риск за:
- прицелните видове;
 - лицето, предписващо продуктите на животното,

▼ M1**▼ B**

— околната среда;

- в) тези продукти, предназначени за третиране или патологични процеси, изискващи точна предварителна диагностика или употребата, на които може да причини ефекти, които пречат или влияят на последващата диагностика или терапевтични мерки;

▼ M1

- г) фармакопейна рецепта по смисъла на член 3, параграф 2, буква б), предназначена за продуктивни животни.

▼B

Държавите-членки предприемат всички необходими мерки, за да осигурят, че в случай на ветеринарни лекарствени продукти доставяни само по рецепта, предписаното и доставеното количество е ограничено до количеството, което е минимално необходимо за въпросното лечение или терапия.

Освен това, рецепта се изисква и за нови ветеринарни лекарствени продукти, съдържащи активна вещество, която е разрешена за употреба във ветеринарен лекарствен продукт в продължение на по-малко от пет години.

▼B*Член 68*

1. Държавите-членки предприемат всички необходими мерки, за да гарантират, че само лицата, упълномощени съгласно тяхното действащо национално законодателство, притежават или имат под свой контрол ветеринарни лекарствени продукти или субстанции, които могат да бъдат използвани като ветеринарни лекарствени продукти, с анаболни, антиинфекциозни, антипаразитни, антивъзпалителни, хормонални или психотропни свойства.

2. Държавите-членки поддържат регистър на производителите и търговците, на които е разрешено да притежават активни субстанции, които могат да бъдат използвани в производството на ветеринарни лекарствени продукти, имащи качествата, посочени в параграф 1. Тези лица, трябва да водят подробни записи за всички сделки, свързани със субстанции, които могат да бъдат използвани при производството на ветеринарни лекарствени продукти и да пазят тези записи за проверка от компетентните органи за период от поне три години.

3. Всички промени, които следва да се направят в списъка на субстанциите, посочени в параграф 1, се приемат съгласно процедурата, предвидена в член 89, параграф 2.

*Член 69***▼M1**

Държавите-членки осигуряват, че собствениците или управителите на обекти, в които се отглеждат продуктивни животни могат да представят доказателство за закупуването, притежаването и прилагането на ветеринарни лекарствени продукти на тези животни в продължение на пет години след тяхното прилагане, включително в случаите, когато животното е заклано по време на петгодишния срок.

▼B

По-специално, държавите-членки могат да изискат наличие на записи, съдържащи поне следната информация:

- а) дата;
- б) наименование на ветеринарния лекарствен продукт;
- в) количество;
- г) име и адрес на доставчика на лекарствения продукт;
- д) идентификация на третираните животни.

*Член 70***▼M1**

Чрез дерогация от член 9 и без да се засягат разпоредбите на член 67, държавите-членки осигуряват, че ветеринарни лекари, които извършват услуги в друга държава-членка могат да носят с тях и

▼ M1

да прилагат на животни малки количества ветеринарни лекарствени продукти, ненадвишаващи необходимите дневни норми, с изключение на имунологични ветеринарни лекарствени продукти, които не са разрешени за употреба в държавата-членка, в която се извършват услугите (оттук нататък наричана „държавата-членка домакин“), при условие че са изпълнени следните условия:

▼ B

- а) разрешителното за пускане на пазара на продукта, предвидено в членове 5, 7 и 8, е издадено от компетентните органи на държавата-членка, където се е установил ветеринарният лекар;
- б) ветеринарните лекарствени продукти се транспортират от ветеринарният лекар в оригиналната им опаковка от производителя;
- в) ветеринарните лекарствени продукти, предназначени за предписване на животни, от които се произвежда храна, имат същия качествен и количествен състав по отношение на активните субстанции, като лекарствените продукти, разрешени в съответствие с членове 5, 7 и 8, в приемащата държавата-членка;
- г) ветеринарният лекар, предоставящ услуги в друга държава-членка, се запознава с добрите ветеринарни практики, прилагани в тази държава-членка и гарантира, че карентният период, посочен върху етикета на съответния ветеринарен лекарствен продукт се спазва, освен ако основателно се очаква той да знае, че по-дълъг карентен период следва да бъде определен, за да отговаря на тези добри ветеринарни практики;
- д) ветеринарният лекар не може да доставя какъвто и да било ветеринарен лекарствен продукт на собственика или гледача на третираните животни в държавата-членка, домакин, освен ако това не е допустимо въз основа на правилата на държавата-членка, домакин; в този случай обаче, той доставя само за животните, за които се грижи и само в минимални количества ветеринарни лекарствен продукт, необходим за завършване на лечението на съответните животни;
- е) от ветеринарният лекар се изисква да води подробни записи за лекуваните животни, диагнозата, предписаните ветеринарни лекарствени продукти, предписаната доза, продължителността на лечение и приложения карентен период. Тези записи следва да са на разположение на компетентните органи на държавата-членка домакин за период от поне три години;
- ж) общото количество и гамата на ветеринарните лекарствени продукти, носени от ветеринарният лекар, не трябва да превишават тези, които са обикновено необходими за дневните нужди на добрата ветеринарна практика.

Член 71

1. При липса на специално законодателство на Общността, отнасящо се до употребата на имунологични ветеринарни лекарствени продукти за изкореняване или борба с болести по животните, държавата-членка може, в съответствие с националното си законодателство да забрани производството, вноса, притежаването, продажбата, снабдяването и/или употребата на имунологични ветеринарни лекарствени продукти, на цялата или на част от своята територия, ако установи, че:

- а) предписването на продукта на животни ще попречи на прилагането на национална програма за диагностика, борба или изкореняване на болести по животните, или ще създаде трудности при сертифицирането на отсъствието на контаминация при живи животни или в хранителни продукти или други продукти, получени от третираните животни;

▼ B

б) болестта, срещу която продуктът е предназначен да създаде имунитет, е изчезнала на по-голямата от въпросната територия.

▼ M1

Държавите-членки могат да се обърнат към разпоредбите на алинея първа с цел да откажат да издадат разрешително за пускане на пазара съгласно децентрализирана процедура, предвидена в членове 31—43.

▼ B

2. Компетентните органи в държавите-членки информират Комисията за всички случаи, при които се прилагат разпоредбите на параграф 1.

ДЯЛ VII

ФАРМАКОЛОГИЧНА БДИТЕЛНОСТ

Член 72

1. Държавите-членки предприемат всички подходящи мерки, за да насърчат докладването на компетентните органи за предполагаеми нежелани реакции към ветеринарни лекарствени продукти.

▼ M1

2. Държавите-членки могат да налагат специфични изисквания на ветеринарните лекари и другите специалисти в областта на здравеопазването по отношение на докладването на предполагаеми сериозни или неочаквани неблагоприятни реакции и неблагоприятни реакции върху хората.

▼ B

Член 73

▼ M1

С цел да се осигури приемането на подходящи и хармонизирани регулаторни решения относно ветеринарните лекарствени продукти, разрешени за употреба в Общността, като имат предвид получената информация за предполагаеми неблагоприятни реакции към ветеринарни лекарствени продукти при нормални условия на употреба, държавите-членки прилагат система за ветеринарна фармакологична бдителност. Тази система се използва, за да се събира полезна информация при надзора на ветеринарните лекарствени продукти, като по-специално внимание се отдава на неблагоприятните реакции при животните и при хората, свързани с употребата на ветеринарномедицински продукти, както и за да се оцени тази информация по научен начин.

▼ B

Тази информация се сравнява с наличните данни от продажбата и предписването на ветеринарни лекарствени продукти.

▼ M1

Държавите-членки осигуряват, че подходяща информация, която се събира в рамките на тази система, се съобщава на други държави-членки и на Агенцията. Информацията се регистрира в базата данни, упомената в буква к) от член 57, параграф 1, втора алинея от Регламент (ЕО) № 726/2004 и е постоянно достъпна за всички държави-членки, а също и незабавно достъпна за обществото.

▼ B

Тази система също взема под внимание наличната информация, свързана с липсата на очакваната ефективност, употребата извън резюмето с характеристиките на продукта, изследвания за валидността на карентния период и на потенциалните проблеми на околната среда, произтичащи от употребата на продукта,

▼B

тълкувани съгласно насоките на Комисията, посочени в член 77, параграф 1, което може да окаже влияние върху оценката на техните ползи и рискове.

▼M1*Член 73а*

Управлението на средствата, предназначени за дейности, свързани с фармакологичната бдителност, управлението на комуникационни мрежи и надзора на пазара, е под постоянния контрол на компетентните власти с цел да се гарантира тяхната независимост.

▼B*Член 74*

Притежателят на разрешително за пускане на пазара следва да има постоянно и непрекъснато на свое разположение подходящо квалифицирано лице, което да отговаря за системата за фармакологична бдителност.

▼M1

Това квалифицирано лице е с местожителство в Общността и отговаря за следното:

▼B

- а) създаването и управлението на система, която гарантира, че информацията за предполагаеми нежелани реакции, която се докладва на служителите в компанията, включително нейните представители, се събира и сравнява, за да бъде достъпна в поне един пункт в Общността;
- б) изготвянето на докладите, посочени в член 75, за компетентните органи, във вид, който може да бъде установен от тези органи, в съответствие с препоръките, посочени в член 77, параграф 1;
- в) гарантира, че на всяка молба на компетентните органи за предоставяне на допълнителна информация, необходима за оценка на ползите и рисковете от ветеринарен лекарствен продукт, е отговорено пълно и изчерпателно, включително предоставяне на информация за обема на продажбите или предписването на съответния ветеринарен лекарствен продукт;
- г) предоставяне на компетентните органи на всякаква информация, свързана с оценката от ползите и рисковете от ветеринарен лекарствен продукт, включително подходяща информация за проучвания на наблюдения след пускане на пазара.

▼M1*Член 75*

1. Притежателят на разрешителното за пускане на пазара поддържа подробна документация за всички предполагаеми неблагоприятни реакции, настъпващи в Общността или в трета страна.

Само при изключителни обстоятелства тези реакции се съобщават по електронен път под формата на доклад в съответствие с указанията, посочени в член 77, параграф 1.

2. Притежателят на разрешителното за пускане на пазара документира също и всички представени на негово внимание предполагаеми сериозни неблагоприятни реакции и неблагоприятните реакции при хората, свързани с употребата на ветеринарни лекарствени продукти, за които логично се предполага той да е запознат, и докладва незабавно за тях на компетентния орган на държавата-членка, на чиято територия е настъпил инцидента, но не по-късно от 15 дни след получаване на информацията.

▼ M1

Притежателят на разрешителното за пускане на пазара документиращо също и всички представени на негово внимание предполагаеми сериозни неблагоприятни реакции и неблагоприятните реакции при хората, свързани с употребата на ветеринарни лекарствени продукти, за които логично се предполага той да е запознат, и докладва незабавно за тях на компетентния орган на държавата-членка, на чиято територия е настъпил инцидента, но не по-късно от 15 дни след получаване на информацията.

3. Притежателят на разрешителното за пускане на пазара осигурява, че всички предполагаеми сериозни неочаквани неблагоприятни реакции, неблагоприятни реакции при хората и всяко предполагаемо предаване посредством употреба на ветеринарни лекарствени продукти на инфекциозен агент, появил се на територията на трета страна, се докладват незабавно в съответствие с указанията, посочени в член 77, параграф 1, за да са на разположение на Агенцията и на компетентните органи на държавата-членка, в която ветеринарният лекарствен продукт е разрешен за употреба, но не по-късно от 15 дни след получаване на информацията.

4. Чрез дерогация от параграфи 2 и 3, при ветеринарни лекарствени продукти, които се включват в обхвата на Директива 87/22/ЕИО, които са се ползвали с предимството на процедурите по разрешаване съгласно членове 31 и 32 от настоящата директива или са били обект на процедурите, предвидени в членове 36, 37 и 38 от настоящата директива, притежателят на разрешителното за пускане на пазара осигурява още и, че всички предполагаеми сериозни неблагоприятни реакции и неблагоприятни реакции при хората, появяващи се в Общността, се докладват по такъв начин, че да са достъпни за референтната държава-членка или компетентен орган, определен като референтна държава-членка. Референтната държава-членка поема отговорността да извършва анализ и последващи дейности, свързани с всички тези неблагоприятни реакции.

5. Освен ако не са определени други изисквания като условие за издаването на разрешително за пускане на пазара или впоследствие, както е посочено в указанията, упоменати в член 77, параграф 1, докладите за всички неблагоприятни реакции се представят на компетентните органи под формата на периодичен актуализиран доклад за безопасност, незабавно при поискване или поне на всеки 6 месеца след издаване на разрешителното и преди пускането на продукта на пазара. Периодичните актуализирани доклади за безопасност също се изпращат незабавно при поискване или поне на всеки 6 месеца през първите две години след първото пускане на пазара и веднъж годишно през следващите две години. След това, докладите се изпращат на тригодишни интервали или веднага при поискване.

Периодичните актуализирани доклади за безопасност включват научна оценка на съотношението риск/полза от употребата на ветеринарният лекарствен продукт.

6. В параграф 5 могат да се правят изменения в съответствие с процедурата, посочена в член 89, параграф 2, в светлината на придобития опит от действието на тази процедура.

7. След издаването на разрешително за пускане на пазара, притежателят на разрешителното може да поиска изменения на сроковете, посочени в параграф 5 на този член в съответствие с процедурата, определена в Регламент (ЕО) № 1084/2003 на Комисията ⁽¹⁾.

8. Притежателят на разрешителното за пускане на пазара не може да разгласява в обществото информация, която се отнася до важни въпроси на фармакологичната бдителност, във връзка с

⁽¹⁾ ОВ L 159, 27.6.2003 г., стр. 1.

▼ M1

неговия разрешен за употреба ветеринарен лекарствен продукт, без предварително или своевременно да уведоми компетентния орган.

При всички случаи, притежателят на разрешителното за пускане на пазара осигурява, че тази информация се представя обективно и не е подвеждаща.

Държавите-членки вземат всички необходими мерки, за да осигурят, че притежателят на разрешителното за пускане на пазара, който не изпълни задълженията си, подлежи на ефективни, пропорционални и разубеждаващи наказания.

▼ B*Член 76***▼ M1**

1. Агенцията, в сътрудничество с държавите-членки и Комисията, създава мрежа за обработка на данни с цел улесняване на обмена на информацията от системата за фармакологична бдителност, отнасяща се до ветеринарните лекарствени продукти, пускани на пазара в Общността, за да се позволи на държавите-членки да обменят помежду си информация по едно и също време.

▼ B

2. При използването на мрежата, предвидена в първия параграф, държавите-членки трябва да гарантират, че докладите за предполагаеми нежелани реакции и нежелани реакции при хора, в съответствие с насоките, посочени в член 77, параграф 1, които са възникнали на тяхна територия, незабавно са станали достояние на Агенцията и другите държави-членки, при всички случаи в рамките на 15 календарни дни от известието, най-късно.

3. Държавите-членки гарантират, че докладите за предполагаеми нежелани реакции и неблагоприятните реакции при хора, които са станали на тяхна територия незабавно са станали достояние на притежателя на разрешителното за пускане на пазара, при всички случаи в срок от 15 календарни дни от известието най-късно.

Член 77

1. За да улесни обмена на информация за фармакологична бдителност в рамките на Общността, Комисията, след консултация с Агенцията, държавите-членки и заинтересованите страни, изготвят насоки за събиране, проверка и представяне на докладите за нежеланите реакции, включително технически изисквания за електронен обмен на информация за ветеринарна фармакологична бдителност съгласно международно утвърдената терминология.

▼ M1

Съгласно тези указания за предаването на докладите за неблагоприятните реакции притежателят на разрешителното за пускане на пазара използва международно възприета ветеринарномедицинска терминология.

Комисията публикува указанията, които трябва да отчитат постигнатата международна работа по хармонизация в областта на фармакологичната бдителност.

▼ B

2. При тълкуване на определенията, посочени в член 1, точки 10 до 16, и принципите, постановени в този дял, притежателят на разрешително за пускане на пазара и компетентните органи се отнасят към подробното ръководство, посочено в параграф 1.

▼ B*Член 78*

1. Когато, в резултат на оценката на данни за ветеринарна фармакологична бдителност, държава-членка прецени, че разрешителното за пускане на пазара следва да бъде временно прекратено, отнето или изменено, за да ограничи показанията или наличността, да измени позологията, добави противопоказания или добавя нова предпазна мярка, тя незабавно уведомява Агенцията, другите държави-членки и притежателя на разрешително за пускане на пазара.

▼ M1

2. Ако се налага спешно действие за опазване здравето на хората или животните, засегната държава-членка може да прекрати действието на разрешителното за пускане на пазара на ветеринарния лекарствени продукт, при условие че Агенцията, Комисията и другите държави-членки се информират най-късно на следващия работен ден.

3. Когато Агенцията е информирана съгласно параграфи 1 или 2, тя дава становището си възможно най-бързо в зависимост от неотложността на въпроса.

Въз основа на това становище Комисията може да поиска всички държави-членки, в които ветеринарния лекарствени продукт се предлага на пазара, веднага да предприемат временни мерки.

Крайни мерки се приемат съгласно процедурата, посочена в член 89, параграф 3.

▼ B*Член 79*

Всички изменения и допълнения, необходими за актуализиране на разпоредбите на членове 72 и 78, за да се отчете научния и технически прогрес, се приемат в съответствие с процедурата, посочена в член 89, параграф 2.

ДЯЛ VIII

НАДЗОР И САНКЦИИ*Член 80***▼ M1**

1. Компетентната власт на засегнатата държава-членка осигурява, че са спазени правните изисквания към ветеринарните лекарствени продукти, като извършва многократни проверки и при необходимост непредизвестени проверки, и когато е възможно като помоли Лаборатория за официален контрол на лекарствени средства (Official Medicines Control Laboratory) или друга лаборатория, одобрена за целта, да извърши изпитвания на проби.

Компетентният орган може и да извърши непредизвестени проверки в помещенията на производителите на активни вещества, използвани като изходни материали (суровини) за ветеринарни лекарствени продукти, и в помещенията на притежателя на разрешителното за пускане на пазара по всяко време, когато счита, че има основания да подозира неспазване на разпоредбите на член 51. Тези проверки могат да се извършват и по искане на друга държава-членка, Комисията или Агенцията.

С цел получаване на сертификат за съответствие, за да провери дали подадените данни съответстват на монографиите на Европейската фармакопея, органът по стандартизация на номенклатурата и нормите за качество по смисъла на Конвенцията за изра-

▼ M1

ботване на Европейска фармакопея ⁽¹⁾ (Европейска дирекция за качество на лекарствените средства) може да помоли Комисията или Агенцията да изискат извършването на такава проверка, когато изходния материал е обект на монография на европейска фармакопея.

Компетентният орган на засегнатата държава-членка може да извършва проверки на производителите на изходни материали по собствено искане от страна на производителя.

Тези проверки се извършват от упълномощени представители на компетентния орган, които имат право да:

- а) извършват проверки на предприятия за производство и търговия и лаборатории, на които притежателят на разрешителното за производство е възложил задачата да извършват контролни изпитвания съгласно член 24;
- б) вземат проби, включително с цел извършване на независим анализ от Лаборатория за официален контрол на лекарствените средства (Official Medicines Control Laboratory) или от лаборатория, одобрена за целта от държава-членка;
- в) проверяват всички документи, свързани с обекта на проверка, в зависимост от действащите разпоредби в държавите-членки към 9 октомври 1981 година, които налагат ограничения върху тези правомощия във връзка с описанието на метода на производство;
- г) проверяват помещенията, записите и документите на притежателите на разрешително за пускане на пазара или на фирми, осъществяващи дейностите, описани в дял VII, и по-специално членове 74 и 75 от него, от името на притежателя на разрешителното за пускане на пазара.

▼ B

2. Държавите-членки вземат всички подходящи мерки, за да осигурят, че използваните производствени процеси в производството на имунологични ветеринарни лекарствени продукти е напълно валидиран, и че повтаряемостта на партидите е подсиgurена.

▼ M1

3. След всяка от проверките, посочени в параграф 1, упълномощените представители на компетентния орган докладват за това дали са спазени принципите и указанията за добрата производствена практика, посочени в член 51, или когато е подходящо изискванията, дадени в дял VII. Провереният производител или притежател на разрешително за пускане на пазара се уведомява за съдържанието на тези доклади.

4. Без да се засягат споразумения, които е възможно да са сключени между Общността и трета страна, дадена държава-членка, Комисията или Агенцията могат да изискат да бъде направена проверка на производител, установен в трета страна, както е посочено в параграф 1.

5. До 90 дни след проверката, посочена в параграф 1, на производителя се издава сертификат за добра производствена практика, ако при тази проверка се установи, че въпросният производител спазва принципите и указанията за добра производствена практика, както е предвидено от правото на Общността.

В случай на проверка, извършена по искане на европейската фармакопея, ако е подходящо, се издава сертификат за съответствие с монографията.

⁽¹⁾ ОВ L 158, 25.6.1994 г., стр. 19.

▼ M1

6. Държавите-членки въвеждат издаваните от тях сертификати за добра производствена практика в база данни на Общността, управлявана от Агенцията от името на Общността.
7. Ако крайният резултат от проверката, посочена в параграф 1, е, че производителят не спазва принципите и указанията за добра производствена практика, както е предвидено от законодателството на Общността, информацията се въвежда в базата данни на Общността, посочена в параграф 6.

▼ B*Член 81*

1. Държавите-членки вземат всички подходящи мерки, за да гарантират, че притежателят на разрешително за пускане на пазара и, при необходимост, притежателят на разрешително за производство представят доказателства за контролните изпитвания, извършени с ветеринарния лекарствен продукт и/или със съставките и междинните продукти от производствения процес в съответствие с установените методи, за целите на разрешителното за пускане на пазара.

2. С цел прилагане на параграф 1, държавите-членки могат да изискат, притежателя на разрешително за пускане на пазара с имунологични ветеринарни лекарствени продукти да представи на компетентните органи копия от всички контролни доклади, подписани от квалифицирано лице, в съответствие с член 55.

Притежателят на разрешително за пускане на пазара на имунологични ветеринарни лекарствени продукти гарантира, че достатъчен брой представителни проби от всяка партида ветеринарни лекарствени продукти се държи на склад поне до изтичане на срока на годност, и при поискване, предоставя незабавно проби на компетентните органи.

▼ M1*Член 82*

1. Когато поради съображения за здравето на хората или животните държава-членка счита за необходимо, тя може да изиска от притежателя на разрешително за пускане на пазара на имунологичен ветеринарнолекарствен продукт да предостави проби от партиди от продукта в насипно състояние и/или от крайния ветеринарен лекарствен продукт за контрол от Лаборатория за официален контрол на лекарствените средства (Official Medicines Control Laboratory), преди продукта да се пусне в обръщение.

2. По искане от компетентните власти, притежателят на разрешителното за пускане на пазара веднага доставя пробите, посочени в параграф 1, заедно с докладите от контрола, посочен в член 81, параграф 2.

Компетентната власт информира всички останали държави-членки, в които ветеринарния лекарствен продукт е разрешен за употреба, както и Европейската дирекция за качество на лекарствените средства, за намерението си да контролира партидите или въпросната партида.

В такива случаи, компетентните органи на друга държава-членка не прилагат разпоредбите на параграф 1.

3. След като проучи докладите от контрола, посочени в член 81, параграф 2, лабораторията, която отговаря за контрола извършва повторно върху представените проби всички изпитвания, проведени от производителя на готовия продукт, съгласно съответните разпоредби, дадени в досието на разрешителното за пускане на пазара.

▼ M1

Списъкът на изпитванията, които предстои да се извършат повторно от лабораторията, отговаряща за контрола, се ограничава до основателни изпитвания, при условие че всички засегнати държави-членки и, ако е подходящо, Европейската дирекция за качество на лекарствените средства, са съгласни на това.

За имунологични ветеринарни лекарствени продукти, разрешени съгласно Регламент (ЕО) № 726/2004, списъкът на изпитванията, които трябва да се извършат повторно от лабораторията за контрол, може да се намали след съгласие от страна на Агенцията.

4. Всички засегнати държави-членки признават резултатите от изпитванията.

5. С изключение в случаите, когато Комисията бъде информирана, че за провеждане на изпитванията е нужен по-дълъг срок, държавите-членки осигуряват, че контролът приключва до 60 дни от получаването на пробите.

Компетентната власт информира в рамките на същия срок другите засегнати държави-членки, Европейската дирекция за качество на лекарствените средства, притежателя на разрешителното за пускане на пазара и, ако е подходящо, производителя за резултатите от изпитванията.

Ако компетентната власт стигне до заключение, че партида от ветеринарния лекарствен продукт не съответства на доклада за контрола, изготвен от производителя или на спецификациите, предвидени в разрешителното за пускане на пазара, тя предприема всички необходими мерки по отношение на притежателя на разрешителното за пускане на пазара и, когато е подходящо, производителя, като съответно информира другите държави-членки, в които ветеринарният лекарствен продукт е разрешен.

▼ B*Член 83*

1. ► **M1** Компетентните власти на държавите-членки прекратяват действието, отменят, оттеглят или променят разрешителни за пускане на пазара, когато е ясно, че: ◀

▼ M1

а) оценката на съотношението риск/полза за ветеринарния лекарствен продукт при разрешените условия на употреба е неблагоприятна, като се отдава специално значение на ползите за здравето на животните и хуманното отношение към тях и на защитата на потребителите, когато разрешителното се отнася за ветеринарен лекарствен продукт за зоотехническа употреба;

▼ B

б) ветеринарният лекарствен продукт няма терапевтичен ефект върху видовете животни, за които е предназначено лечението;

в) неговият качествен и количествен състав не са заявени;

г) препоръчаният карентен период е недостатъчен, за да гарантира, че храните, получени от третирани животни не съдържат остатъчни количества, които могат да доведат до риск за здравето на потребителя;

д) ветеринарният лекарствен продукт е предложен за продажба за употреба, която е забранена от други разпоредби на Общността;

▼ M1

е) информацията, дадена в документите по кандидатстването съгласно членове 12—13г и член 27 е невярна;

▼B

ж) контролните изпитвания, посочени в член 81, параграф 1, не са извършени.

▼M1

Обаче, когато предстои приемане на законодателна рамка на Общността, компетентният орган може да откаже да издаде разрешително за ветеринарния лекарствен продукт, когато е необходимо такова действие с цел опазване на общественото здраве, здравето на потребителите и здравето на животните.

▼B

2. ►**M1** Разрешителните за пускане на пазара могат да се прекратят, отменят, оттеглят или променят, когато се установи, че: ◀

▼M1

а) данните, прилагани в подкрепа на заявлението, както е предвидено в членове 12—13г, не са били изменени в съответствие с член 27, параграфи 1 и 5;

▼B

б) нова информация, посочена в член 27, параграф 3, не е съобщена на компетентните органи.

Член 84

1. Без да се засяга член 83, държавите-членки предприемат всички необходими мерки, за да осигурят, че снабдяването с ветеринарен лекарствен продукт е забранено и че съответния ветеринарен лекарствен продукт е изнет от пазара, когато:

▼M1

а) е ясно, че оценката на съотношението риск/полза за ветеринарния лекарствен продукт при разрешените условия на употреба е неблагоприятна, като се отдава специално значение на ползите за здравето на животните и хуманното отношение към тях и на ползите за безопасността и здравето на потребителите, когато разрешителното се отнася за ветеринарния лекарствен продукт за зоотехническа употреба;

▼B

- б) ветеринарният лекарствен продукт няма терапевтичен ефект върху видовете животни, за които третирането е предназначено;
 - в) качественият и количественият състав на ветеринарния лекарствен продукт не е посочен;
 - г) препоръчаният карентен период не е достатъчен, за да гарантира, че храните, получени от третираните животни, не съдържат остатъчни количества, които биха довели до риск за здравето на потребителя;
 - д) контролните изпитвания, посочени в член 81, параграф 1, не са извършени или някои други изисквания или задължения, свързани с издаването на разрешително за производство, позовани в член 44, параграф 1, не са изпълнени.
2. Компетентният орган може да ограничи забраната за доставка и изземване от пазара само спорните производствени партии.

Член 85

1. Компетентните органи на държавата-членка преустановяват или отнемат разрешителното за производство за категория

▼B

препарати или за всички препарати, ако някои от изискванията, установени в член 45, вече не се спазват.

2. Компетентният орган на държавата-членка може, в допълнение на мерките, предвидени в член 84, да прекрати временно производството или вноса на ветеринарни лекарствени продукти от трети страни или да прекратят временно или отнемат разрешителното за производство за категория препарати или за всички препарати, в случай на неспазване на разпоредбите, относно производството или вноса от трети страни.

▼M1

3. Държавите-членки забраняват рекламирането в обществото на ветеринарни лекарствени продукти, които:

- а) в съответствие с член 67 се предоставят само по ветеринарна рецепта; или
- б) съдържат лекарствени средства с психотропно действие или наркотични вещества, като тези посочени в Конвенциите на ООН от 1961 и 1971 година.

▼B*Член 86*

Разпоредбите на настоящия дял се прилагат за хомеопатични ветеринарни лекарствени продукти.

Член 87

Държавите-членки предприемат подходящи мерки, за да насърчат ветеринарните лекари и другите професионалисти да докладват на компетентните органи нежелани реакции от ветеринарни лекарствени продукти.

ДЯЛ IX

ПОСТОЯНЕН КОМИТЕТ*Член 88*

Всякакви промени, които са необходими, за да бъде приведено в съответствие приложение I с техническия прогрес, следва да бъдат приети, в съответствие с процедурите, предвидени в член 89, параграф 2.

Член 89

1. Комисията се подпомага от Постоянен комитет по ветеринарните лекарствени продукти, за да приведе в съответствие с техническия прогрес директивите, за премахване на техническите бариери пред търговията в сектора на ветеринарните лекарствени продукти, (наричан по-нататък „Постоянен комитет“).

▼M1

2. Когато се прави позоваване на този параграф, се прилагат 5 и 7 от Решение 1999/468/ЕО, като се вземат предвид разпоредбите на член 8 от него.

Срокът, посочен в член 5, параграф 6 от Решение 1999/468/ЕО се определя на три месеца.

▼ M1

3. Когато се прави позоваване на този параграф, се прилагат 4 и 7 от Решение 1999/468/ЕО, като се вземат предвид разпоредбите на член 8 от него.

Срокът, посочен в член 4, параграф 3 от Решение 1999/468/ЕО се определя на един месец.

4. Постоянният комитет приема свой процедурен правилник. Този правилник се прави обществено достояние.

▼ B

ДЯЛ X

ОБЩИ РАЗПОРЕДБИ**▼ M1***Член 90*

Държавите-членки предприемат всички необходими мерки, за да осигурят, че засегнатите компетентни органи съобщават съответната информация помежду си един на друг, по-специално относно съответствието с приетите за разрешителните изисквания, посочени в член 44, за сертификатите, посочени в член 80, параграф 5 или за разрешително за пускане на продуктите на пазара.

При мотивирано искане държавите-членки веднага предават на компетентните власти на другата държава-членка докладите, посочени в член 80, параграф 3.

Заклученията, направени след проверката, посочена в член 80, параграф 1, която е извършена от инспектори на засегнатата държава-членка, важат за Общността.

Въпреки това по изключение, ако поради сериозни причини, свързани със здравето на хората или на животните, държава-членка не е могла да приеме заключенията от проверката, посочена в член 80, параграф 1, тази държава-членка веднага информира Комисията и Агенцията. Агенцията от своя страна информира засегнатите държави-членки.

Когато Комисията е информирана за такива сериозни причини, след консултиране със засегнатите държави-членки, тя може да помоли инспектор от компетентната контролна власт да извърши нова проверка; инспекторът може се придружава от други двама инспектори от държави-членки, които не са страни по този спор.

▼ B*Член 91*

1. Всяка държава-членка следва да вземе всички подходящи мерки, за да осигури, че Агенцията е незабавно информирана за решенията за издаване на разрешения за пускане на пазара и за всички решения за отказ или за отнемане на разрешително за пускане на пазара, отменящи решение за отказ или за отнемане на разрешително за пускане на пазара, за забрана на доставката или изземването на продукт от пазара, заедно с мотивите, на които са основани тези решения.

2. Притежателят на разрешително за пускане на пазара е длъжен да информира незабавно държавите-членки за всяко действие, предприето от него, за временно прекратяване на предлагането на пазара на ветеринарен лекарствен продукт или изземването на продукт от пазара, заедно с мотивите за такова действие, ако то се отнася до ефективността на ветеринарния лекарствен продукт или опазването на общественото здраве. Държавите-членки

▼B

гарантират, че тази информация се предоставя на вниманието на Агенцията.

3. Държавите-членки гарантират, че съответната информация за действия, предприети съгласно параграфи 1 и 2, които могат да засегнат на опазването на здравето в трети страни, е незабавно доведена до вниманието на съответните международни организации, с копие до Агенцията.

Член 92

Държавите-членки си съобщават взаимно всяка информация, необходима, за да гарантира качеството и безопасността на хомеопатичните ветеринарни лекарствени продукти, произведени и предлагани на пазара в Общността, и по-специално информацията, посочена в членове 90 и 91.

Член 93

1. По молба на производител или износител на ветеринарни лекарствени продукти, или на властите на трета страна-вносител, държавите-членки удостоверяват, че този производител притежава разрешително за производство. При издаването на такива удостоверения, държавите-членки следва да спазват следните условия:

- а) те вземат под внимание действащите административни разпоредби на Световната здравна организация;
- б) за ветеринарните лекарствени продукти, предназначени за износ, които вече са разрешени на тяхна територия, те предоставят резюме на характеристиките на продукта, одобрено в съответствие с член 25 или, при липса на такива, на еквивалентни документи.

2. Когато производителят не притежава разрешително за пускане на продукта на пазара, той предоставя на властите, отговорни за издаване на удостоверението, посочено в първия параграф, декларация, в която обяснява защо няма такова разрешително.

Член 94

Всяко решение, посочено в настоящата директива, взето от компетентните органи на държавите-членки, може да бъде взето само на основание на настоящата директива и излага подробно мотивите, на които е основано.

Решението се съобщава на заинтересованата страна, която същевременно се информира за средствата за правна защита, предвидени от действащото законодателство и срокът, в който такива средства могат да бъдат представени.

▼M1

Решенията за издаване или отменяне на разрешителни за пускане на пазара се оповестяват публично.

Член 95

Държавите-членки не разрешават да се вземат хранителни продукти, предназначени за консумация от човека от контролни животни, освен когато компетентните власти са определили подходящ карентен срок. В този случай карентният срок е:

- а) най-малко като срока, посочен в член 11, параграф 2, и когато е подходящо, този срок включва коефициент за безопасност, който отразява вида на изследваното вещество; или

▼ M1

- б) ако Общността е установила максимално допустима граница на остатъчни вещества в съответствие с Регламент (ЕИО) № 2377/90, се осигурява, че тази максимална граница няма да се надвишава в хранителни продукти.

Член 95а

Държавите-членки осигуряват, че за ветеринарните лекарствени продукти, които са неизползвани или са с изтекъл срок на годност има подходящи системи за събиране.

Член 95б

Когато предстои ветеринарният лекарствен продукт да се разреши за употреба, съгласно Регламент (ЕО) № 726/2004, и в становището си Научният комитет реферира към препоръчани условия или ограничения с оглед на безопасната и ефективна употреба на ветеринарния лекарствен продукт, както е предвидено в член 34, параграф 4, буква г) от този регламент, за въвеждането на тези условия или ограничения се приема решение, адресирано до държавите-членки в съответствие с процедурата, определена в членове 37 и 38 от настоящата директива.

▼ B

ДЯЛ XI

ЗАКЛЮЧИТЕЛНИ РАЗПОРЕДБИ*Член 96*

Директиви 81/851/ЕИО, 81/852/ЕИО, 90/677/ЕИО и 92/74/ЕИО, посочени в приложение II, част А се отменят, без да се засягат задълженията на държавите-членки по отношение на крайния срок за траспониране, посочен в приложение II, част Б.

Препратката към посочените отменени директиви се тълкува като препратка към настоящата директива и следва да се чете съгласно сравнителната таблица в приложение III.

Член 97

Настоящата директива влиза в сила на двадесетия ден след нейното публикуване в *Официален вестник на Европейските общности*.

Член 98

Адресати на настоящата директива са държавите-членки.



ПРИЛОЖЕНИЕ I

ИЗИСКВАНИЯ И АНАЛИТИЧНИ ПРОТОКОЛИ, ИЗПИТВАНИЯ ЗА БЕЗВРЕДНОСТ, ПРЕДКЛИНИЧНИ И КЛИНИЧНИ ИЗПИТВАНИЯ НА ВЕТЕРИНАРНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

ВЪВЕДЕНИЕ

Данните и документите, които трябва да се приложат към заявлението за разрешително за пускане на пазара, подадено по силата на член 12 и член 13, параграф 1, се представят съгласно изискванията, посочени в настоящото приложение и като се взема предвид упътването, съдържащо се в „Указания към заявителите за разрешително за пускане на пазара на ветеринарни лекарствени продукти в държавите-членки на Европейската общност“, публикувано от Комисията в *Правила за лекарствените продукти в Европейската общност*, том V: *Ветеринарни лекарствени продукти*.

Заявителят трябва да състави досието за заявлението за разрешително за пускане на пазара, като взема под внимание насоките на Общността за качеството, безвредността и ефикасността на ветеринарните лекарствени продукти, публикувани от Комисията в *Правила за лекарствените продукти в Европейската общност*.

Всяка информация, която е полезна за оценката на съответния лекарствен продукт, независимо дали е благоприятна или неблагоприятна, трябва да се приложи към заявлението. По-специално, следва да се посочат всички данни от незавършено или незавършено изпитване или опит с ветеринарния лекарствен продукт. Нещо повече, след издаването на разрешително за пускане на пазара, всяка информация относно оценката на риска/ползата, която не се съдържа в първоначалното заявление, трябва да се представи незабавно на компетентния орган.

Държавите-членки сигуряват всички опити с животни да се провеждат в съответствие с Директива 86/609/ЕИО на Съвета от 24 ноември 1986 г. за сближаване на законовите, подзаконовите и административните разпоредби на държавите-членки относно защитата на животните, използвани за експериментални или за други научни цели⁽¹⁾.

Разпоредбите на дял първи от настоящото приложение се прилагат за ветеринарните лекарствени продукти, с изключение на имунологичните ветеринарни лекарствени продукти.

Разпоредбите на дял втори от настоящото приложение се прилагат за имунологичните ветеринарни лекарствени продукти.

ДЯЛ I

Изисквания към ветеринарните лекарствени продукти, с изключение на имунологичните ветеринарни лекарствени продукти

ЧАСТ I

Резюме на досието

A. ДАННИ ОТНОСНО НАЗНАЧЕНИЕТО НА ПРОДУКТА

Ветеринарният лекарствен продукт, предмет на заявлението, се идентифицира чрез своето наименование и наименованието на активната субстанция или субстанции, както и с дозировката и фармацевтичната форма, метода и пътя на прилагане и описание на крайния търговски вид на продукта.

Заявителят посочва своето име и адрес, името и адреса на производителя или производителите и на местата, включени в различните етапи на производство (включително производителя на крайния продукт и производителя или производителите на активната субстанция или субстанции), и ако е необходимо, името и адреса на вносителя.

Заявителят посочва броя и заглавията на томовете документация, подадени в подкрепа на своето заявление, и предоставените проби, ако е необходимо.

Заявителят прилага към данните относно назначението документ, който доказва, че производителят има разрешително за производството на въпросните ветеринарни лекарствени продукти, съгласно посоченото в член 44, както и списък на държавите, в които е получил разрешително, копия от всички резюмета на характеристиките на продукта съгласно член

⁽¹⁾ ОВ L 358, 18.12.1986 г., стр. 1.

▼B

14, одобрени от държавите-членки, и списък на държавите, в които е подадено заявление.

Б. РЕЗЮМЕ НА ХАРАКТЕРИСТИКИТЕ НА ПРОДУКТА

Заявителят трябва да предложи резюме на характеристиките на продукта в съответствие с член 14 от настоящата директива.

Освен това заявителят предоставя един или повече образци или модела на търговския вид на ветеринарния лекарствен продукт, с приложена листовка, когато се изисква.

В. ЕКСПЕРТНИ ДОКЛАДИ

В съответствие с член 15, параграфи 2 и 3, трябва да се представят експертни доклади за аналитичната документация, фармакотоксикологичната документация, документацията за остатъчните количества, както и за клиничната документация.

Всеки експертен доклад трябва да съдържа критична оценка на различните изпитвания и/или опити, извършени в съответствие с настоящата директива, и трябва да съдържа всички необходими данни за оценка. Експертът трябва точно да посочи дали са предоставени достатъчно гаранции за качеството, безвредността и ефикасността на съответния продукт. Не е достатъчно само резюме на фактите.

Всички важни данни се обобщават в приложение към експертния доклад, в таблична или в графична форма, доколкото е възможно. Експертният доклад и резюмето съдържа точно посочване на информацията, съдържаща се в основната документация.

Всеки експертен доклад се изготвя от лице с подходяща квалификация и опит. Експертът подписва доклада и поставя дата; към него се прилага кратка информация за образованието, подготовката и професионалния опит на експерта. Посочват се професионалните взаимоотношения между експерта и заявителя.

*ЧАСТ 2***Аналитични (физикохимични, биологични или микробиологични) изпитвания на ветеринарните лекарствени продукти, с изключения на имунологичните ветеринарни лекарствени продукти**

Всички методи на анализ трябва да отговарят на равнището на научния прогрес към момента на представяне на досието и да са утвърдени; резултатите от изследванията за утвърждаване се предоставят.

Методът или методите на анализ трябва да са подробно описани, за да могат да се възпроизведат по време на контролни изпитвания, извършвани при поискване от компетентния орган; специалната апаратура и оборудване, които биха могли да се използват, трябва да са описани със съответните подробности, като при възможност към тях се прилага графика. Ако е необходимо, към формулата на лабораторните реактиви трябва да се приложи методът за приготвяне. За процедурите на изпитвания, включени в *Европейската фармакопея* или във фармакопеята на държава-членка, това описание може да се замени с подробна препратка към въпросната фармакопея.

А. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВИ НА СЪСТАВКИТЕ

Данните и документите, които трябва да се приложат към заявките за разрешение за пускане на пазара, съгласно член 12, параграф 3, буква в), се представят съгласно следните изисквания.

1. Качествен състав

„Качествен състав“ на всички съставки на лекарствения продукт е посочването или описанието на:

- активната субстанция или субстанции,
- съставката или съставките на помощните вещества, независимо от тяхната природа и от използваните количества, включително оцветители, консерванти, аджуванти, стабилизатори, съгъстителни, емулгатори, есенции, ароматни вещества и т.н.,
- съставките за лекарствената форма — капсули, желатинови капсули и т.н., предназначени да се поемат от животни или, най-общо, да се предписват на животни.

▼ B

Тази информация се допълва от съответни данни за опаковката и, при необходимост, начина на затваряне, заедно с подробности за устройствата, с които се използва или прилага лекарственият продукт и които се доставят с лекарствения продукт.

2. „Обичайната терминология“, която следва да се използва при описване на съставките на лекарствените продукти, е, въпреки прилагането на другите разпоредби на член 12, параграф 3, буква в):

- по отношение на субстанции, които са включени в *Европейската фармакопея* или, ако не са, в националната фармакопея на една от държавите-членки, основното заглавие в началото на въпросната монография, с позоваване на съответната фармакопея,
- по отношение на други субстанции, международното непатентно наименование, препоръчано от Световната здравна организация (СЗО), което може да се придружава от друго непатентно наименование, или, ако не е, от точното научно наименование; субстанции, които нямат международно непатентно наименование или точно научно наименование се описват чрез заявяване как и от какво са приготвени, допълнени, по целесъобразност, от всякакви подробности,
- по отношение на оцветител, обозначаването му с буквата „Е“, определена за него в Директива 78/25/ЕИО на Съвета от 12 декември 1977 г. за сближаване на правилата на държавите-членки, относно оцветителите, разрешени за употреба в лекарствени продукти⁽¹⁾.

3. Количествен състав

- 3.1. За да се посочи „количествения състав“ на всички активни субстанции на лекарствените продукти, е необходимо, в зависимост от съответната фармацевтична форма, да се определи масата, или броя единици за биологична активност, или за единица дозировка, или за единица маса или обем, за всяка активна субстанция.

Единици биологична активност се използват при субстанции, които не могат да бъдат химически определени. Когато Световната здравна организация е определила международна единица за биологична активност, тя се използва. Когато няма определена международна единица, единиците за биологична активност се изразяват по такъв начин, че да представят недвусмислена информация за активността на субстанциите.

Когато е възможно, се отбелязва биологичната активност за единица маса или обем.

Настоящата информация се допълва:

- за препарати за инжектиране, според масата или единиците биологична активност на всяка субстанция в единица опаковка, като се вземе предвид полезния обем на продукта, след възстановяване, ако е необходимо,
 - за лекарствени продукти, които следва да се предписват на капки, според масата или единиците биологична активност на всяка активна субстанция, съдържащи се в броя капки, отговарящи на 1 ml или 1 g от препаратa,
 - за сиропи, емулсии, гранулни препарати и други фармацевтични форми, които следва да се предписват в измерени количества, чрез масата или единиците биологична активност на всяка активна субстанция за измереното количество.
- 3.2. Активни субстанции, присъстващи във вид на съединения или производни, се описват количествено, чрез общата им маса, и ако е необходимо или уместно, чрез масата на активната единица или единици в молекулата.
- 3.3. За лекарствени продукти, съдържащи активна субстанция, която е предмет на заявка за разрешително за първоначално пускане на пазара в някоя държава-членка, количественото посочване на активна субстанция, която е сол или хидрат, системно се изразява, чрез масата на активната единица или единици в молекулата. Количественият състав на всички разрешени впоследствие лекарствени продукти в

⁽¹⁾ ОВ L 11, 14.1.1978 г., стр. 18. Директива, последно изменена с Акта за присъединяване от 1985 г.

▼B

държавите-членки се изразява по същия начин за същата активна субстанция.

4. Развитие на фармацията

Предоставя се обяснение за избора на състав, съставки и опаковка и предвидената функция на помощните вещества/ексципиентите в крайния продукт. То се подкрепя с научни данни за развитието на фармацията. Посочва се предозиране при производството, заедно с обосновка за това.

Б. ОПИСАНИЕ НА ПРОИЗВОДСТВЕНИЯ МЕТОД

Описанието на производствения метод, придружаващо заявлението за разрешително за пускане на пазара, съгласно член 12, параграф 3, буква г), се изготвя по такъв начин, че да дава правилна представа за естеството на използваните операции.

За тази цел, то трябва да включва поне:

- отбелязване на различните етапи на производство, така че да може да се направи оценка дали използваните процеси при производството на фармацевтичната форма биха довели до неблагоприятна промяна на съставките,
- в случай на непрекъснато производство, пълни подробности относно предпазните мерки, които са предприети за гарантиране на хомогеността на крайния продукт,
- действителната производствена формула, с количествени данни за всички използвани субстанции, количествата помощни вещества, посочени приблизително, доколкото лекарствената/фармацевтичната форма го налага; отбелязване на всички субстанции, които могат да изчезнат в процеса на производство; всяко предозиране трябва да е отбелязано и обосновано,
- посочване на етапите на производство, при които се взимат проби за контролни изпитвания по време на производство, когато други данни в документите, придружаващи заявлението показват, че такива изпитвания са необходими за контрола на качеството на крайния продукт,
- експериментални изследвания, валидиращи производствения процес, когато нестандартни методи за производство се използват или когато това е от основно значение за продукта,
- за стерилни продукти, данни за процесите на стерилизация и/или използваните асептични процедури.

В. КОНТРОЛ НА ИЗХОДНИТЕ МАТЕРИАЛИ

1. По смисъла на настоящия параграф, „изходни материали“ означава всички съставки на лекарствения продукт, ако е необходимо, на неговата опаковка, както е посочено в Раздел А, точка 1, по-горе.

В случай на:

- активна субстанция, която не е описана в *Европейската фармакопея* или във фармакопеята на държава-членка,
- активна субстанция, която е описана в *Европейската фармакопея* или във фармакопеята на държава-членка, която се приготвя по метод, който може да остави примеси, непосочени в монографията на фармакопеята, и за която монографията е неподходяща, за да контролира адекватно нейното качество,

която се произвежда от друго лице, освен от заявителя, последният може да вземе необходимите мерки за директно предоставяне на подробно описание на производствения метод, качествения контрол по време на производство и процеса на валидизация на компетентните органи от производителя на активната субстанция. В този случай производителят трябва да предостави на заявителя всичките данни, които могат да са необходими на последния, за да поеме отговорност за лекарствения продукт. Производителят потвърждава писмено на заявителя, че осигурява повторемост на партидите и няма да променя производствения процес или спецификациите, без да информира заявителя. Документи и данни за извършването на такава промяна се предоставят на компетентните органи.

▼B

Данните и документите, придружаващи заявлението за разрешително за пускане на пазара, съгласно член 12, параграф 3, букви и) и й) и член 13, параграф 1, включват резултатите от изпитванията, включително анализ на партидите специално за активните субстанции, отнасящи се до контрола на качеството на всички използвани съставки. Те се предоставят в съответствие със следните разпоредби:

1.1. *Исходни материали, изброени във фармакопеите*

Монографиите на *Европейската фармакопея* се прилагат за всички субстанции, изброени в нея.

По отношение на други субстанции, всяка държава-членка може да изисква съблюдаване на нейната национална фармакопея по отношение на продуктите, произвеждани на нейна територия.

Съставки, отговарящи на изискванията на *Европейската фармакопея* или фармакопеята на една от държавите-членки, се считат, че са в съответствие в достатъчна степен с член 12, параграф 3, буква и). В този случай описанието на аналитичните методи може да се замени от подробна препратка към въпросната фармакопея.

Обаче, когато изходен материал от *Европейската фармакопея* или от фармакопеята на държава-членка е приготвен по метод, който може да остави примеси, неконтролирани в монографията на фармакопеята, тези примеси и техните максимално допустими граници трябва да бъдат посочени и подходящите процедури на изпитания да бъдат описани.

Оцветителят, при всички случаи, трябва да отговаря на изискванията на Директива 78/25/ЕИО на Съвета.

Рутинните изпитвания, извършвани с всяка партида изходни материали, трябва да са тези, които са посочени в заявлението за разрешително за пускане на пазара. Ако се използват изпитвания, освен тези, посочени във фармакопеята, трябва да се предостави доказателство, че изходните материали отговарят на изискванията за качество на тази фармакопея.

В случаи, когато спецификацията, съдържаща се в монографията на *Европейската фармакопея* или в националната фармакопея на държава-членка, би могла да е недостатъчна, за да осигури качеството на субстанцията, компетентните органи могат да изискат от притежателя на разрешителното за пускане на пазара по-подходящи спецификации.

Компетентните органи информират органите, отговорни за въпросната фармакопея. Притежателят на разрешителното за пускане на пазара предоставя на органите на тази фармакопея подробности за предполагаемата недостатъчност и за допълнително подадените спецификации.

В случаи, когато изходният материал не е описан нито в *Европейската фармакопея*, нито във фармакопеята на държава-членка, съответствие с монография от фармакопеята на трета страна може да бъде прието; в такива случаи, заявителят представя копие от монографията, придружена, ако е необходимо, от валидизация на съдържащите се в нея процедури на изпитвания и от превод, ако е необходимо.

1.2. *Исходни материали, които не са във фармакопея*

Съставки, които не фигурират в нито една фармакопея, се описват във вид на монография със следните заглавия:

- a) наименованието на субстанцията, отговарящо на изискванията на раздел А, точка 2, се допълва от търговски или научни синоними;
- b) определението на субстанцията, съответства на тази, фигурираща в *Европейската фармакопея*, се придружава от необходими обяснителни доказателства, специално отнасящи се до молекулната структура, ако е необходимо; тя трябва да се придружава от подходящо описание на метода за синтез. Когато субстанциите могат да бъдат описани само по производствения им метод, описанието е достатъчно подробно, за да характеризира субстанцията, която е константа по състав и ефекти;

▼B

- в) методите за идентификация могат да бъдат описани под формата на цялостни техники, които се използват при производството на субстанцията, и изпитвания под формата на изпитвания, които трябва да се извършват рутинно;
- г) изпитванията за чистота се описват във връзка с общата маса на предвидими примеси, специално тези, които могат да имат вреден ефект, и ако е необходимо, тези, които, като се вземе предвид комбинацията от субстанции, за които се отнася заявлението, могат неблагоприятно да повлияят на стабилността на лекарствения продукт или да нарушат аналитичните резултати;
- д) по отношение на комплексните субстанции от растителен или животински произход, трябва да се прави разлика между случай, когато многобройни фармакологични ефекти налагат извършването на химичен, физически или биологичен контрол върху основните необходими компоненти, и случай на субстанции, съдържащи една или повече групи от елементи, имащи подобно действие, по отношение на които цялостният метод за анализ може да се приеме;
- е) когато се използват материали от животински произход, се описват мерки за гарантиране отсъствие на потенциални патогенни агенти;
- ж) всички специални предпазни мерки, които могат да са необходими при съхранението на изходните материали и, ако е необходимо, се дава максималният период преди повторно изпитване.

1.3. *Физикохимични характеристики, които могат да повлияят на биоаналитичността*

Следната информация относно активните субстанции, изброени или неизброени във фармакопеите, се предоставя като част от общото описание на активните субстанции, ако биоаналитичността на лекарствения продукт зависи от тях:

- кристална форма и коефициенти на разтворимост,
- размер на частиците след пулверизация, ако е необходимо,
- състояние на разтворимост,
- коефициент на деление на масло/вода ⁽¹⁾.

Първите три тирета не се отнасят за субстанции, използвани само в разтвор.

2. Когато изходни материали като микроорганизми, тъкани от растителен или животински произход, клетки или течности (включително кръв) от човешки или животински произход или биотехнологично конструирани клетки се използват при производството на ветеринарни лекарствени продукти, произходът и историята на изходния материал се описват и документират.

Описанието на изходния материал включва производствена стратегия, пречиствателни/дезактивиращи процедури с тяхната валидизация и всички контролни процедури по време на процеса, предназначени да гарантират качеството, безвредността и повторемостта на партидите на крайния продукт.

- 2.1. Когато се използват клетъчни банки, се показва, че клетъчните характеристики са останали непроменени на преходно ниво, използвано при производството и след него.
- 2.2. Семенни материали, клетъчни банки, серумни банки и други материали от биологичен произход и, когато е възможно, материалът, от който са получени, се изпитват за външни агенти.

Ако наличието на потенциално патогенни външни агенти е неизбежно, материалът се използва само когато последваща обработка гарантира тяхното премахване и/или инактивиране и това се удостоверява.

⁽¹⁾ Компетентните органи могат също да поискат стойностите рК/рН, ако преценят, че тази информация е важна.



Г. СПЕЦИАЛНИ МЕРКИ ЗА ПРЕДОТВРАТЯВАНЕ ПРЕДАВАНЕТО НА СПОНГИФОРМНИ ЕНЦЕФАЛОПАТИИ ПО ЖИВОТНИТЕ

Заявителят трябва да докаже, че ветеринарният лекарствен продукт е произведен съгласно обяснителните бележки към Ръководството за намаляване на риска от предаване на спонгиформни енцефалопатни агенти по животните чрез ветеринарните лекарствени продукти и актуализациите му, публикувано от Европейската комисия в том 7 от нейната публикация „Правила, уреждащи лекарствените продукти в Европейската общност“.

Д. КОНТРОЛНИ ИЗПИТВАНИЯ, ПРОВЕЖДАНИ НА МЕЖДИННИТЕ ЕТАПИ ОТ ПРОИЗВОДСТВЕНИЯ ПРОЦЕС

Данните и документите, придружаващи заявлението за разрешително за пускане на пазара, съгласно член 12, параграф 3, букви и) и й), както и член 13, параграф 1, включват данни, свързани с контролните изпитвания на продукта, които могат да се извършват на междинните етапи от производствения процес с цел осигуряване на съвместимостта на техническите характеристики и производствения процес.

Тези изпитвания са важни за проверка на съответствието на лекарствения продукт с формулата, когато, по изключение, заявителят предложи аналитичен метод за изпитване на крайния продукт, който не включва анализ на всички активни субстанции (или на всички компоненти на помощното вещество, подлежащи на същите изисквания като активните субстанции).

Същото се отнася, когато контролът на качеството на крайния продукт зависи от контролните изпитвания по време на производството, по-специално, ако субстанцията се определя основно от своя производствен метод.

Е. ИЗПИТВАНИЯ НА КРАЙНИЯ ПРОДУКТ

1. За контрола на крайния продукт, партидата краен продукт включва всички единици фармацевтични форми, направени от същото начално количество материал и преминали през същите производствени серии и/или операции по стерилизиране или, в случай на непрекъснат производствен процес, всички единици, произведени за определен период от време.

В заявлението за разрешително за пускане на пазара се изброяват тези изпитвания, които се провеждат рутинно върху всяка партида краен продукт. Посочва се честотата на изпитванията, които не се провеждат рутинно. Посочват се граници за освобождаване.

Данните и документите, придружаващи заявлението за разрешително за пускане на пазара, съгласно член 12, параграф 3, букви и) и й), както и член 13, параграф 1, включват данни, свързани с контролните изпитвания на крайни продукти при освобождаване. Те се представят в съответствие със следните изисквания.

Разпоредбите на общите монографии на *Европейската фармакопея*, или ако няма такива, на държава-членка, са приложими за всички продукти, определени в тях.

Ако се използват процедури на изпитвания или граници, освен тези, посочени в общите монографии на *Европейската фармакопея*, или ако няма такива, в националната фармакопея на държава-членка, се предоставя доказателство, че крайният продукт, ако се изпитва в съответствие с тези монографии, отговаря на изискванията за качество на тази фармакопея за съответната фармацевтична форма.

1.1. Общи характеристики на крайния продукт

Определени изпитвания на общите характеристики на продукта винаги се включват в изпитванията на крайния продукт. Тези изпитвания, когато е приложимо, се отнасят до контрола на средните обеми и максималните отклонения, до механичните, физически или микробиологични изпитвания, органолептични характеристики, физически характеристики като плътност, рН, индекс на рефракция и т.н. За всяка от тези характеристики, стандарти и граници на отклонения се определят от заявителя за всеки отделен случай.

Условията на изпитванията, когато е подходящо, използваното оборудване и стандартите се описват с точни подробности, когато не фигурират в *Европейската фармакопея* или фармакопеята на

▼B

държава-членка; същото се отнася за случаите, когато методите, предписани от тези фармакопеи, са неприложими.

Освен това, твърдите фармацевтични форми, които следва да се прилагат орално, подлежат на *in vitro* изследвания за скоростта на отделяне и разтваряне на активната субстанция или субстанции; когато приложението е по друг начин, тези изследвания се провеждат, ако компетентните органи на съответната държава-членка сметнат за необходимо.

1.2. *Идентификация и анализ на активната субстанция или субстанции*

Идентификация и анализът на активната субстанция или субстанции се извършва на представителна проба от производствена партида или на определен брой единици дозировка, анализирани индивидуално.

Освен ако няма подходящо основание, максималното приемливо отклонение на съдържанието на активна субстанция в крайния продукт не трябва да превишава $\pm 5\%$ по време на производството.

Въз основа на изпитванията за стабилност производителят трябва да предложи и обоснове максимално допустими граници на отклонение за съдържание на активна субстанция в крайния продукт до края на предложения срок на годност.

В определени изключителни случаи при особено комплексни смеси, когато анализът на активни субстанции, които са многобройни или са в много малки количества, би наложил сложно проучване, трудно за провеждане за всяка производствена партида, анализът на една или повече активни субстанции в крайния продукт може да се пропусне при изричното условие, че такива анализи се извършват на междинни етапи на производствения процес. Това не може да обхване и характеризирането на съответните субстанции. Тази опростена техника се допълва от метод за количествена оценка, позволяваща на компетентния орган да може да потвърди съответствието на лекарственния продукт с неговите спецификации след пускането му на пазара.

Биологичният анализ *in vivo* или *in vitro* е задължителен, когато физикохимичните методи не могат да предоставят подходяща информация за качеството на продукта. Такъв анализ, когато е възможно, включва референтни материали и статистически анализ, позволяващи пресмятането на граници на доверие. Когато такива изпитвания не могат да се правят на краен продукт, те могат да се извършват на междинен етап на колкото може по-късно от производствения процес.

Когато данните, посочени в раздел Б, показват, че значително предозиране на активна субстанция се използва при производството на лекарствен продукт, описанието на контролните изпитвания върху крайния продукт включва, при необходимост, химическо и, ако е необходимо, токсико-фармакологично изследване на промените, които е претърпяла тази субстанция, и по възможност характеризация и/или анализ на продуктите от разпадането.

1.3. *Идентификация и изследване на компоненти на ексципента*

Доколкото е необходимо, компонентите на помощното вещество подлежат поне на изпитване за идентификация.

Предложената процедура за изпитване за определяне на оцветителите трябва да позволи да се провери, дали такива вещества са включени в списъка в приложение към Директива 78/25/ЕИО.

Изпитване за горната и долна граница е задължително за консервиращите агенти и изпитване за горната граница за всеки друг компонент на помощното вещество, който може неблагоприятно да повлияе на физиологичните функции; изпитване за горната и долна граница е задължително за помощното вещество, ако то може да повлияе на биоаналитичността на активна субстанция, освен ако биоаналитичността не е гарантирана от други подходящи изпитвания.

1.4. *Изпитвания за безопасност*

Освен токсико-фармакологичните изпитвания, подадени със заявлението за разрешително за пускане на пазара, данни за изпитванията за безопасност, като стерилност, бактериален ендотоксин, пирогенност и локална поносимост при животните се включват в аналитичните данни, когато такива изпитвания трябва да се направят рутинно, за да се провери качеството на продукта.



Ж. ИЗПИТВАНЕ ЗА СТАБИЛНОСТ

Данните и документите, придружаващи заявлението за разрешително за пускане на пазара, съгласно член 12, параграф 3, букви е) и и), се подават съгласно следните изисквания.

Дава се описание на изследванията, чрез които са определени срокът на годност, препоръчаните условия за съхранение и спецификациите в края на срока на годност, предложени от кандидата.

В случай на премикси за медикаментозни фуражи, при необходимост, информация се дава също за срока на годност на медикаментозните фуражи, произведени от тези премикси, в съответствие с препоръчаните указания за употреба.

Когато краен продукт изисква възстановяване преди прилагане, се изисква информация за предложения срок на годност за възстановения продукт, подкрепени със съответните данни за стабилност.

В случай на многодозен флакон, данни за стабилност се представят, за да обосноват срока на годност на флакон, след първоначалното пробиване.

Когато крайният продукт може да доведе до продукти от разпад, заявителят трябва да ги декларира и да посочи методи за определяне и процедури за изпитвания.

Заклученията включват резултатите от анализите, обосноваващи предложения срок на годност при препоръчаните условия на съхранение и спецификациите на крайния продукт в края на срока на годност на крайния продукт при тези препоръчани условия за съхранение.

Посочва се максимално приемливото ниво на продукти от разпад в края на срока на годност.

Изследване за взаимодействието на продукта и опаковката се представя, когато рискът от такова взаимодействие се счита за възможен, особено когато става въпрос за препарати за инжектиране или аерозоли за вътрешна употреба.

ЧАСТ 3

Изпитване за безвредност и остатъчни количества

Данните и документите, които съпровождат заявлението за разрешително за пускане на пазара съгласно член 12, параграф 3, буква й) и член 13, параграф 1, се подават съгласно изискванията по-долу.

Държавите-членки гарантират, че изпитванията се провеждат в съответствие с разпоредбите за добра лабораторна практика, установени в Директива 87/18/ЕИО на Съвета от 18 декември 1986 г. за хармонизиране на законите, подзаконовите и административните разпоредби относно прилагането на принципите за добра лабораторна практика и проверката на прилагането им при изпитвания на химически субстанции ⁽¹⁾, и Директива 88/320/ЕИО на Съвета от 9 юни 1988 г. за инспекция и проверка на добрата лабораторна практика (ДЛП) ⁽²⁾.

А. ИЗПИТВАНЕ ЗА БЕЗВРЕДНОСТ

Глава I

Провеждане на изпитванията

1. Въведение

Документацията за безопасност показва:

1. потенциалната токсичност на лекарствения продукт и всякакви опасни или нежелани ефекти, които могат да настъпят при предложените условия за употреба при животни; те следва да се оценят, във връзка със сериозността на съответното патологично състояние;
2. потенциалните вредни ефекти за човека от остатъчни количества от ветеринарен лекарствен продукт или субстанция в храни, получени от третиран животни и какви трудности тези

⁽¹⁾ ОВ L 15, 17.1.1987 г., стр. 29. Директива, последно изменена с Директива 1999/11/ЕО на Комисията (ОВ L 77, 23.3.1999 г., стр. 8).

⁽²⁾ ОВ L 145, 11.6.1988 г., стр. 35. Директива, последно изменена с Директива 1999/12/ЕО на Комисията (ОВ L 77, 23.3.1999 г., стр. 22).

▼B

остатъчни количества могат да създадат на промишлената преработка на храни;

3. потенциалните рискове, които могат да възникнат при излагане на въздействието на лекарствения продукт на хора, например при неговото прилагане на животно;
4. потенциалните рискове за околната среда, в резултат на използването на лекарствения продукт.

Всички резултати са надеждни и общовалидни. Ако е необходимо, се използват математически и статистически процедури за разработването на експерименталните методи и оценката на резултатите. Освен това, на клинични лекари се дава информация за терапевтичния потенциал на продукта и за рисковете, свързани с неговата употреба.

В някои случаи може да е необходимо да се тестват метаболитите в изходната смес, когато те представят остатъчните количества.

Помощно вещество, използвано за първи път във фармацевтиката, се разглежда като активна субстанция.

2. Фармакология

Фармакологичните изследвания са от основно значение за изясняване на механизмите, по които лекарственият продукт предизвиква своя терапевтичен ефект и, следователно, фармакологичните изследвания, провеждани с експериментални и прицелни видове животни, следва да бъдат включени в част 4.

Въпреки това, фармакологичните изследвания могат също да помогнат за разбирането на токсикологичните явления. Нещо повече, когато лекарствен продукт предизвиква фармакологични ефекти при липсата на токсична реакция, или при дози по-ниски от тези необходими, за да разкрият токсичност, тези фармакологични ефекти се вземат под внимание при оценката на безвредността на лекарствения продукт.

Следователно, документацията по безвредността винаги се предхожда от данни за фармакологичните изследвания, проведени с лабораторни животни и всяка свързана с това информация, наблюдавана по време на клиничните изследвания с прицелно животно.

3. Токсикология

3.1. Токсичност при приемане на еднократна доза

Изследванията на единица доза токсичност могат да се използват за предвиждане на:

- възможни ефекти от остра свръхдоза при прицелни видове,
- възможни ефекти от случайно предписване на хора,
- дозите, които могат полезно да бъдат използвани при изследвания с многократна доза.

Изследванията с единица доза токсичност следва да разкрият силните токсични ефекти на субстанция и времето за тяхното начало и ремисия.

Тези изследвания обикновено следва да се проведат с поне два вида бозайници. Един вид бозайник може да се замени, ако е подходящо, с животински видове, за които е предназначен лекарственият продукт. Поне два различни пътя на прилагане обикновено следва да се изследват. Един от тях може да е същият, или подобен, на този предложен за прицелни видове. Ако се очаква съществено излагане на потребителя на въздействие на лекарствен продукт, например чрез инхалация или контакт с кожата, тези пътища следва да се изучат.

За да се намали броят и страданията на включените животни, непрекъснато се разработват нови протоколи за тестване на единица-доза токсичност. Проведените изследвания в съответствие с тези нови процедури, ще бъдат приети, когато бъдат подходящо валидизирани, а също и изследванията, провеждани в съответствие с установените международно признати препоръки.

▼B

3.2. *Токсичност при повторно приемане на доза*

Изпитванията за токсичност при повторно приемане на доза са предназначени да разкрият всякакви физиологични и/или патологични промени, причинени от многократно предписване на активна субстанция или комбинация от активни субстанции, които се изследват, и да определят как тези промени са свързани с дозировката.

За субстанции или лекарствени продукти, предназначени само за употреба при животни, от които не се произвежда храна, изследване на токсичност *при повторно приемане на доза* при един вид експериментално животно, обикновено е достатъчно. Това изследване може да се замени от изследване, проведено с прицелно животно. Честотата и пътят на приложение и продължителността на изследването следва да бъдат избрани, като се имат предвид предложените условия за клинична употреба. Изследователят дава своите основания за степента и продължителността на опитите и избраните дозировки.

За субстанции или лекарствени продукти, предназначени за употреба при животни, от които се произвежда храна, изследванията следва да бъдат извършени поне с два вида, единият от които следва да не е гризач. Изследователят обосновава избора си на видове, като има предвид съществуващите познания за метаболизма на продукта при животни и хора. Субстанцията за изпитване се приема орално. Продължителността на изпитването е поне 90 дни. Изследователят ясно излага и дава своите основания за метода и честотата на приемане и продължителността на опитите.

Максималната доза обикновено следва да се избере така че да се предизвика проявата на вредни ефекти. Най-ниската доза следва да не представи никакви доказателства за токсичност.

Оценката на токсичните ефекти се основава на наблюдение върху поведението, растежа, хематологични и физиологични изпитвания, специално тези, свързани с отделителните органи, а също и върху доклади от аутопсии и придружаващите ги хистологични данни. Изборът и обхватът на всяка група изпитвания зависи от използваните животински видове и нивото на научните познания.

В случай на нови комбинации на известни субстанции, които са изследвани съгласно разпоредбите на настоящата директива, изпитванията с повторно приложени дози, освен когато токсичните изпитвания са доказали засилване или нови токсични ефекти, могат да бъдат подходящо изменени от изследователя, който изпраща основанията си за тези изменения.

3.3. *Поносимост при прицелните видове*

Следва да се предоставят подробности за всякакви признаци на непоносимост, наблюдавани по време на изследванията, извършени с прицелни видове в съответствие с изискванията на част 4, глава I, раздел Б. Тези изследвания, дозировките, при които настъпва непоносимост, и съответните видове и породи, следва да бъдат идентифицирани. Следва да се предоставят, също така, данни за всякакви неочаквани физиологични промени.

3.4. *Репродуктивна токсичност, включително тератогенност*3.4.1. *Изучаване на ефекта върху репродуктивността*

Целта на това изследване е да се идентифицира възможно нарушаване на мъжките или женските репродуктивни функции или вредни ефекти върху потомството в резултат на предписване на лекарствени продукти или субстанции, които се проучват.

За субстанции или лекарствени продукти, предназначени за употреба при животни, от които се произвежда храна, изследването на ефектите върху репродуктивните способности се извършва под формата на изследване на две поколения, които да са поне от един вид, обикновено гризачи. Субстанцията или продуктът, който се изследва, се предписва на мъжки и женски екземпляри, в подходящо време преди чифтосване. Прилагането следва да продължи до отбиването (от кърмене) на поколениято F2. Използват се поне три дози. Максималната доза следва да се избере така че да предизвика вредни ефекти. Най-ниската доза следва да не предизвиква никакви доказателства за токсичност.

▼B

Оценяването на ефектите върху репродуктивността се основава на плодovitост, бременност и майчинско поведение; на кърменето, растежа и развитието на поколенията F1 от зачеването до зрелостта; развитието на поколенията F2 до отбиването (от кърмене).

3.4.2. Изучаване на ембриотоксични/фетотоксични ефекти, включително тератогенност

За субстанции или лекарствени продукти, предназначени за употреба при животни, от които се произвежда храна, се провеждат изследвания на ембриотоксичните/фетотоксичните ефекти, включително тератогенност. Тези изследвания се провеждат поне на два вида бозайници, обикновено гризач и заек. Условието за теста (брой животни, дози, време по което се приема и критерии за оценка на резултатите), зависят от нивото на научното познание по време на подаване на заявлението и нивото на статистическа значимост, които следва да достигнат резултатите. Изследването на гризача може да се комбинира с изследване на ефектите върху репродуктивните функции.

За субстанции или лекарствени продукти, които не са предназначени за употреба при животни, от които не се произвежда храна, изследвания на ембриотоксичните/фетотоксичните ефекти, включително тератогенност, се изискват поне при един вид, който може да е прицелен вид, ако продуктът е предназначен за употреба при животни, които биха могли да се използват за разплод.

3.5. Мутагенност

Изпитванията за мутагенност имат за цел да определят възможността на субстанциите да причинят промени, предаващи се в генетичния материал на клетките.

Всяка нова субстанция, предназначена за употреба във ветеринарни лекарствени продукти, трябва да бъде оценена за мутагенни свойства.

Броят и видовете изпитвания и критериите за оценка на резултатите зависят от нивото на научното познание, когато е подавано заявлението.

3.6. Канцерогенност

Дългосрочни изследвания за канцерогенност при животни обикновено се изискват за субстанции, на които ще бъдат излагани хора

- които имат близка химическа аналогия с известен канцерогенен агент/фактори,
- които по време на изпитване за мутагенност са дали резултати, показващи възможност за канцерогенни ефекти,
- които са породили съмнителни признаци по време на изпитване за токсичност.

Нивото на научните познания по времето на подаване на заявлението се взема под внимание при разработване на канцерогенни изследвания и оценяването на резултатите от тях.

3.7. Изключения

Когато лекарствен продукт е предназначен за локална употреба, органическата абсорбция се изследва при прицелните видове животни. Ако се докаже, че органическата абсорбция е незначителна, токсичните изпитвания с многократна доза, изпитванията за репродуктивна токсичност и изпитванията за канцерогенност могат да се пропуснат, освен ако:

- при установените условия на употреба, не се очаква орално приемане на лекарствения продукт от животното, или
- лекарството може да попадне в храни, получени от третираното животно (гръдни имплантанти).

4. Други изисквания

4.1. Имунотоксичност

Когато ефектите, наблюдавани по време на изследвания с многократна доза при животни, включват определени промени в теглата и/или хистологията на лимфатичен орган и промени в клетъчността на

▼B

лимфатични тъкани, костния мозък или периферните левкоцити, изследователят взема предвид необходимостта от допълнителни изследвания на ефектите от продукта върху имунната система.

Нивото на научното познание по време на подаване на заявлението се взема предвид при разработването на такива изследвания и оценката на резултатите от тях.

4.2. *Микробиологични свойства на остатъчните количества*

4.2.1. Потенциални ефекти върху човешката чревна флора

Микробиологичният риск, който представляват остатъчните количества от антимикробни съединения за човешката чревна флора, се изследва съгласно нивото на научното познание по времето на подаване на заявлението.

4.2.2. Потенциални ефекти върху микроорганизми, използвани за промишлената преработка на храни.

В определени случаи може да е необходимо провеждането на изпитвания, за да се определи дали остатъчните количества причиняват трудности, влияят върху технологичните процеси при промишлената преработка на хранителни продукти.

4.3. *Наблюдения при хора*

Предоставя се информация, показваща дали съставките на ветеринарен лекарствен продукт се използват като лекарствени продукти при терапия на хора; ако това е така, следва да се изготви доклад за всички наблюдавани ефекти (включително нежелани реакции) при хора и на тяхната причина, доколкото могат да са важни за оценката на ветеринарния лекарствен продукт, ако е необходимо, в светлината на резултати от опити от библиографски документи; когато съставки на ветеринарни лекарствени продукти сами по себе си не се използват или не се използват вече като лекарствени продукти за терапия на хора, следва да се посочат причините.

5. **Екотоксичност**

5.1. Целта на изследването за екотоксичност на ветеринарен лекарствен продукт е да се оценят потенциалните вредни ефекти, които употребата на продукта може да причини на околната среда и да набележат предпазни мерки, които могат да са необходими за намаляване на такива рискове.

5.2. Оценката за екотоксичност е задължителна за всяка заявка за разрешително за пускане на пазара на ветеринарен лекарствен продукт, различна от заявките, подадени съгласно членове 12, параграф 3, буква й) и 13, параграф 1.

5.3. Тази оценка обикновено се провежда на две фази:

В първата фаза, изследователят оценява потенциалната степен на излагане на продукта на околната среда, неговите активни субстанции или съответни метаболити, като се взема предвид:

- прицелните видове и предложения модел за употреба (например масово лечение или индивидуално лечение на животно),
- метод на приемане, по-специално вероятната степен, до която продуктът ще влиза директно в системите на околната среда,
- възможното отделяне на продукта, неговите активни субстанции или съответните метаболити в околната среда чрез третираните животни;
- устойчивост в такива екскрети.

5.4. Във втората фаза, като се има предвид степента на излагане на продукта на околната среда, и наличната информация за физични/химични, фармакологични и/или токсикологични свойства на съединението, получено при провеждането на други изпитвания и опити, изисквани от настоящата директива, изследователят преценява дали е необходимо допълнително специално изследване на ефектите от продукта върху определена екосистема.

5.5. Ако е необходимо, допълнителни изследвания могат да се изискат за:

- развитието и поведението им в почвата,

▼B

- развитието и поведението им във вода и въздух,
- ефекти върху водни организми,
- ефекти върху други неприцелни организми.

Тези допълнителни изследвания се провеждат в съответствие с протоколите за изпитванията, определени в приложение V към Директива 67/548/ЕИО на Съвета от 27 юни 1967 г. за сближаване на законовите, подзаконови и административни разпоредби относно класификацията, пакетирането и етикетирването на опасни субстанции ⁽¹⁾, или когато крайната точка не е подходящо разгледана в тези протоколи, в съответствие с други международно признати протоколи за ветеринарен лекарствен продукт и/или активна субстанция или субстанции и/или отделените метаболити, по целесъобразност. Броят и видът на изпитванията и критериите за тяхната оценка зависят от степента на научното познание по време на подаване на заявлението.

Г л а в а II

Представяне на данните и документите

Както във всяка научна работа, досието на изпитванията за безопасност включва следното:

- а) въведение, определящо предмета, придружено от всякаква полезна библиографска справка;
- б) подробна идентификация на изследваните субстанции, включващо:
 - международно непатентно наименование (INN),
 - наименованието от Международния съюз по теоретична и приложна химия (IUPAC),
 - номер от CAS
 - терапевтична и фармакологична класификация,
 - синоними и съкращения,
 - структурна формула,
 - молекулна формула,
 - молекулно тегло,
 - степен на примеси,
 - качествен и количествен състав на примесите,
 - описание на физическите свойства,
 - точка на топене,
 - точка на кипене,
 - парен натиск,
 - разтворимост във вода и органични разтворители, изразена в g/l, като се посочи температурата,
 - плътност,
 - спектри на рефракция, ротация и т.н.;
- в) подробен протокол от експеримента, посочващ причините за пропускане на определени изпитвания описани по-горе, описание на използваните методи, апарати и материали, данни за видовете, порода или щам на животни, от къде са получени, техния номер и условията, при които са гледани и хранени, като се отбелязва, наред с другото, дали нямат определени патогени (SPF);
- г) всички получени резултати, благоприятни или неблагоприятни. Първоначалните данни следва да бъдат описани достатъчно подробно, което да позволи резултатите да бъдат критично оценени, независимо от тяхното тълкуване от страна на автора. Резултатите могат да се съпровождат от илюстрации като начин за обяснение;

⁽¹⁾ ОВ 196, 16.8.1967 г., стр. 1. Директива, последно изменена с Директива 2000/33/ЕО на Комисията (ОВ L 136, 8.6.2000 г., стр. 90).

▼B

- д) статистически анализ на резултатите, когато такъв се изисква от програмата за изпитванията, и отклоненията на данните;
- е) обективно обсъждане на получените резултати, водещо до заключения за безопасността на субстанцията, за нейния безопасен диапазон в животни, подложени на изпитване и прицелни животни и възможните странични ефекти, за приложните полетата, за активните дози и всякакви възможни несъответствия;
- ж) подробно описание и задълбочено обсъждане на резултатите от проучването на безвредността на остатъчните количества в храни и отношението и към изследването на потенциалния риск, който остатъчните количества представляват за хората. Това обсъждане е последвано от предложения, за да се гарантира, че всяка опасност за хората е отстранена чрез прилагане на международно признати критерии за оценка, например: ненаблюдавани нива на ефект при животни, предложения за избор на фактор за безопасност и за приемлива дневна дажба (ПДД);
- з) задълбочено обсъждане за всякакви рискове за хората, приготвящи лекарствения продукт или предписващи го на животни, следвано от предложения за подходящите мерки за намаляване на такива рискове;
- и) задълбочено обсъждане за рисковете за околната среда, които може да създаде употребата на ветеринарния лекарствен продукт при предложените практически условия, следвано от подходящи предложения за намаляване на тези рискове;
- й) цялата необходима информация за запознаване на лекаря, колкото е възможно по-пълно, с полезността от предложения продукт. Обсъждането се допълва от предложения за страничните ефекти и възможното лечение на остри токсични реакции при животните, на които се прилага продукта;
- к) заключителен експертен доклад, който дава подробен критичен анализ на информацията, посочена по-горе, в светлината на нивото на научното познание по времето на подаване на заявлението, заедно с подробно резюме на резултатите от подходящите изпитвания за безопасност и точна библиография.

Б. ИЗСЛЕДВАНЕ НА ОСТАТЪЧНИ КОЛИЧЕСТВА**Глава I***Провеждане на изпитванията***1. Въведение**

По смисъла на настоящата директива „остатъчни количества“ означава всички активни субстанции или техни метаболити, които остават в месото или други хранителни продукти, произведени от животното, на което въпросният лекарствен продукт е бил приложен.

Целта на изследването на остатъчните количества е да се определи дали, при какви условия и до каква степен остатъчни количества се задържат в храните, произведени от третираните животни и да се установят карентните периоди, които трябва да се спазват, за да се избегнат всички рискове за човешкото здраве и/или трудностите при промишлената преработка на храни.

Оценката на риска, дължащ се на остатъчни количества, води до установяване дали остатъчни количества присъстват при животните, третирани при препоръчаните условия на употреба и изучаване на ефектите от тези остатъчни количества.

В случай на ветеринарни лекарствени продукти, предназначени за употреба от животни, от които се произвежда храна, документацията за остатъчните количества показва:

1. до каква степен и колко дълго остатъчните количества от ветеринарния лекарствен продукт или неговите метаболити остават в тъканите на третираното животно или храните, получени от тях;
2. че, за да се предотврати всякакъв риск за здравето на потребителя на храни от третирани животни, или проблемите при промишлената преработка на храни, е възможно да се установят реалистични карентни периоди, които могат да се спазват при практическите условия за отглеждане;

▼B

3. че, има практически аналитични методи, подходящи за рутинна употреба, за оценка на спазването на карентния период.

2. **Метаболизъм и кинетика на остатъчните количества**

2.1. *Фармакокинетика (абсорбция, разпространение, биотрансформация, отделяне)*

Целта на фармакокинетичните изследвания по отношение на остатъчните количества от ветеринарни лекарствени продукти е да се направи оценка на абсорбцията, разпространението, биотрансформацията и отделянето на продукта при прицелните видове.

Крайният продукт или формулировка, която е биоеквивалентна, се предписва на прицелни животни при максимално позволената доза.

Като се вземе предвид методът на предписване, се описва цялостно степента на абсорбция на лекарствения продукт. Ако е доказано, че абсорбирането от организма, на продукти за локално приложение е незначително, не се изискват по-нататъшни изследвания за остатъчните количества.

Описва се разпространението на лекарствения продукт в прицелното животно; възможността за свързване на плазма и протеин или за преминаване в мляко или яйца и събирането на липофилни съставки се взема под внимание.

Описват се пътищата за отделяне на продукта от прицелното животно. Главните метаболити се идентифицират и характеризират.

2.2. *Изчерпване на остатъчните количества*

Целта на тези изследвания, които измерват скоростта, с която се изчерпват остатъчните количества в прицелното животно след последното приемане на лекарствения продукт, е да се позволи определянето на карентни периоди.

По различно време след като животните, подложени на изследване, са получили последната доза от лекарствения продукт, наличните остатъчни количества се определят чрез подходящи физически, химически или биологични методи; определят се техническите процедури, и сигурността и чувствителността на използваните методи.

3. **Рутинен аналитичен метод за откриване на остатъчни количества**

Предлагат се аналитични процедури, които могат да се извършват като рутинен преглед и които имат такова ниво на чувствителност, което позволява нарушенията на законно разрешените максимални граници за остатъчните количества, да бъдат открити със сигурност.

Предложеният аналитичен метод се описва подробно. Той се валидизира и е достатъчно лесен за употреба при нормални условия на рутинно наблюдение на остатъчни количества.

Следните характеристики се описват:

- специфичност,
- прецизност, включително чувствителност,
- точност,
- граница на откриване,
- количествена граница,
- практичност и приложимост при нормални лабораторни условия,
- податливост на влияния.

Обосноваността на използването на предложени аналитичен метод се оценява в светлината на нивото на научните и технически познания по времето, когато е подадено заявлението.

Глава II

Представяне на данните и документите

Както във всяка научна работа, досието за изпитванията за остатъчни количества, включва следното:

▼B

- а) въведение, определящо предмета, придружено с всякакви полезни библиографски справки;
- б) подробно описание на лекарствения продукт, включително:
- състав,
 - чистота,
 - идентификация на партидата,
 - връзка с крайния продукт,
 - специфична активност и изотопна чистота на белязаните субстанции,
 - позиция на белязаните атоми в молекулата;
- в) подробен експериментален протокол, посочващ причините за пропускането на определени изпитвания, изброени по-горе, описание на използваните методи, апарати и материали, подробности за видовете, порода или шам животни, от къде са получени, техният брой и условията, при които са гледани и хранени;
- г) всички получени резултати, благоприятни или неблагоприятни. Оригиналните данни следва да се опишат достатъчно подробно, което да позволи резултатите да бъдат критично оценени, независимо от тяхното тълкуване от автора. Резултатите могат да се придружават с илюстрации;
- д) статистически анализ на резултатите, когато такъв се изисква от програмата за изпитване, и отклонения на данните;
- е) обективна дискусия на получените резултати, следвана от предложения за максимални граници за остатъчните количества от активните субстанции, съдържащи се в продукта, определяне на маркиращото остатъчно количество и съответните прицелни тъкани, и предложения относно карентните периоди, необходими, за да се осигури, че няма остатъчни количества в храните, получени от третиран животни, които биха довели до риск за консуматорите;
- ж) заключителен експертен доклад, който предоставя подробен критичен анализ на информацията, посочена по-горе, в светлината на нивото на научното познание, когато заявлението е подадено, заедно с подробно резюме на резултатите от изпитванията за остатъчни количества и точна библиографска справка.

*ЧАСТ 4***Предклинично и клинично изпитване**

Данните и документите, които придружават заявленията за разрешително за пускане на пазара, съгласно членове 12, параграф 3, буква й) и 13, параграф 1, се подават в съответствие с разпоредбите на настоящата част.

*Глава I**Предклинични изисквания*

Предклиничните изследвания се изискват, за да се определи фармакологичната активност и поносимостта на продукта.

A. ФАРМАКОЛОГИЯ**A.1. Фармакодинамика**

Изследването на фармакодинамиката следва два различни подхода:

Първо механизъмът на действие и фармакологичните ефекти, върху които се основава препоръчаното прилагане на практика, трябва да бъдат подходящо описани. Резултатите се изразяват количествено (използвайки, например, крива на доза-ефект, крива на време-ефект и други) и, когато е възможно, в сравнение със субстанция, чиято активност е добре известна. Когато се изисква по-висока ефикасност за активна субстанция, разликата се доказва и се показва, че е статистически значима.

Второ, изследвателят дава пълна фармакологична оценка на активната субстанция, със специално внимание върху възможностите за странични ефекти. По принцип се изследват главните функции.

Изследвателят идентифицира ефекта от пътя на прилагане, формулацията и други върху фармакологичната активност на активната субстанция.

▼ B

Изследванията са по-интензивни, когато препоръчаната доза е близо до тази, която е възможно да предизвика нежелани реакции.

Експерименталните техники, освен ако не са стандартни процедури, се описват толкова подробно, че да позволят да бъдат възпроизведени, и изследователят установява тяхната валидност. Експерименталните резултати се излагат ясно и, за определени видове изпитвания, се цитира тяхната статистическа значимост.

Освен ако не са посочени добри основания за противоположното, всякаква количествена промяна на реакции в резултат от повторно приемане на субстанцията, също се изследва.

Лекарствени комбинации могат да се получат на фармакологична основа или чрез клинични индикации. В първия случай, фармакодинамични и/или фармакокинетични изследвания доказват тези взаимодействия, които могат да направят самата комбинация ценна за клинична употреба. Във втория случай, когато научна обосновка за лечебната комбинация се търси чрез клинични експерименти, изследванията определят дали очакваните ефекти от комбинацията могат да бъдат доказани при животни и, най-малко, се проверява значението на всяка нежелана реакция. Ако комбинацията включва нова активна субстанция, последната предварително се проучва задълбочено.

A.2. *Фармакокинетика*

Основна фармакокинетична информация относно новата активна субстанция е полезна в клиничен контекст.

Фармакокинетичните цели могат да се разделят на две главни области:

- i) описателна фармакокинетика, водеща до оценката на основни параметри като прочистване на тялото, обем(и) на разпространение, средно време на полуживот и други;
- ii) използване на тези параметри за изследване връзката между режима на дозировка, плазма и тъканна концентрация и фармакологичните, терапевтичните или токсичните ефекти.

В прицелни видове фармакокинетичните изследвания са, като правило, необходими, за да се използват лекарства с възможно най-голяма ефикасност и безопасност. Такива изследвания са особено полезни, за да помогнат на лекарите да установят режима на дозиране (път и място на приложение, доза, интервал за дозата, брой приемания и други) и да приемат режими на дозиране, според определени характеристики на популацията (възраст, болест). Такива изследвания могат да са по-ефективни при повече животни и по принцип предоставят повече информация отколкото класическите изследвания чрез титрация.

В случай на нови комбинации от познати субстанции, които са изследвани в съответствие с разпоредбите на настоящата директива, фармакокинетичните изследвания на фиксирана комбинация не се изискват, ако може да се обоснове, че предписването на активните субстанции като фиксирана комбинация не променя техните фармакокинетични свойства.

A.2.1. *Биоаналитичност/биоеквивалентност*

Съответни изследвания за биоаналитичност се провеждат, за да се установи биоеквивалентност:

- когато се сравнява преформулиран лекарствен продукт със съществуващ,
- когато се сравнява нов метод или път на прилагане с вече установен,
- във всички случаи, посочени в член 13, параграф 1.

B. *ПОНОСИМОСТ ПРИ ПРИЦЕЛНИТЕ ВИДОВЕ ЖИВОТНИ*

Целта на това изследване, което се провежда с всички видове животни, за които е предназначен лекарственият продукт, е да се направят с всички такива животински видове локални и общи опити за поносимост с цел определяне на поносима дозировка, достатъчно широка, за да позволи адекватен толеранс на безопасност и клинични симптоми на непоносимост, като се използва препоръчания път или пътища, доколкото това може да се постигне чрез увеличаване на терапевтичната доза и/или продължителността на лечението. Докладът за опитите съдържа колкото може повече подробности за очакваните фармакологични ефекти и нежелани реакции;

▼B

последните се оценяват, като се отделя подобаващо внимание на факта, че използваните животни могат да са много ценни.

Лекарственият продукт се прилага поне по препоръчания път за приложение.

В. РЕЗИСТЕНТНОСТ

Данни за появата на резистентни организми са необходими в случай на лекарствени продукти, използвани за превенция или лечение на инфекциозни заболявания или паразитни инфекции при животните.

Глава II*Клинични изисквания***1. Общи принципи**

Целите на клиничните опити са да докажат или потвърдят ефекта от ветеринарен лекарствен продукт след предписване на препоръчаната дозировка, да се определят неговите показания и противопоказания съгласно видовете, възрастта, породата и пола, начина му на употреба, всякакви нежелани реакции, които може да има и неговата безопасност и поносимост при нормални условия на употреба.

Освен ако е оправдано, клинични опити се провеждат с контролни животни (контролни клинични опити). Полученият ефект следва да се сравни с лъжливо лекарство (плацебо) или с нетретиране и/или с ефекта от разрешен лекарствен продукт, за който се знае, че има терапевтичен ефект. Всички получени резултати, положителни или отрицателни, се докладват.

Използваните методи за поставяне на диагноза се определят. Резултатите се определят чрез използване на количествени или конвенционални клинични критерии. Подходящи статистически методи се използват и обосновават.

В случай на ветеринарен лекарствен продукт, предназначен предимно за употреба за увеличаване на производителността, специално внимание се отделя на:

- производството на животински продукти,
- качеството на животинските продукти (органолептично, хранително, хигиенно и технологично качество),
- хранителна ефективност и растеж на животното,
- общ здравен статус на животното.

Експерименталните данни се потвърждават с данни, получени при практически теренни условия.

Когато, по отношение на специална терапевтична индикация, заявителят може да покаже, че не му е възможно да предостави изчерпателни данни за терапевтичния ефект, защото:

- а) индикациите, за които е предназначен въпросният лекарствен продукт се срещат толкова рядко, че логично не се очаква от заявителя да предостави изчерпателни доказателства;
- б) при съвременната степен на научното познание, изчерпателна информация не може да бъде предоставена;

Разрешителното за пускане на пазара може да бъде дадено само при следните условия:

- а) въпросният лекарствен продукт се доставя само по ветеринарно предписание и може, в определени случаи, да бъде предписан само при стриктно ветеринарно наблюдение;
- б) листовката и всяка друга информация трябва да привлече вниманието на практикуващия ветеринар върху факта, че в определени отношения, наличните подробности относно лекарствения продукт, са все още непълни.

2. Провеждане на опитите

Всички ветеринарни клинични опити се провеждат в съответствие с изцяло обсъден подробен протокол на опита, който се изготвя в писмен вид преди началото на опита. Доброто състояние на опитните

▼B

животни подлежи на ветеринарен контрол и се взема предвид при изготвянето на протокола за опита и по време на провеждане на опита.

Изискват се предварително утвърдени систематични написани процедури за организацията, провеждането, събирането на данни, документирането и проверката на клиничните опити.

Преди започване на опита, съгласието на собственика на животните, които ще се използват при опита трябва да се получи и документира. По-специално собственикът трябва да бъде информиран писмено за последиците от участието в опита, върху последващото разпореждане с третираните животни или за произвеждането на храни от третираните животни. Копие от това известие, подписано от собственика на животните и с посочена дата, се прилага към документите за опита.

Освен ако опитът не се провежда на съляпо, разпоредбите на членове 58, 59 и 60, относно етикетирането на ветеринарните лекарствени продукти се прилагат по аналогия с етикетирането на формулации, предназначени за употреба във ветеринарните клинични опити. Във всички случаи, думите „за употреба само при ветеринарни клинични опити“ се поставят по забележим и неизличим начин върху етикета.

Глава III

Данни и документи

Както във всяка научна работа, досието за ефикасността включва въведение, определящо темата, придружено от всякаква полезна библиографска документация.

Цялата предклинична и клинична документация трябва да е достатъчно подробна, за да позволи да бъде направена обективна оценка. Всички изследвания и опити, благоприятни или нежелани за заявителя, се докладват.

1. **Фишове за предклинични наблюдения**

Когато е възможно, се дават данни за резултатите от:

- а) изпитвания, доказващи фармакологичните действия;
- б) изпитвания, доказващи фармакологичните механизми, които са в основата на терапевтичния ефект;
- в) изпитвания, доказващи основните фармакокинетични процеси.

Ако възникнат неочаквани резултати по време на изпитванията, това следва да се опише подробно.

Допълнително се предоставят следните данни за всички предклинични изследвания:

- а) резюме;
- б) подробен протокол от експеримента, даващ описание на използваните методи, апарати и материали, подробности като видове, възраст, тегло, пол, брой, порода или шам животни, идентификация на животните, доза, път и схема на вземане на лекарството;
- в) статистически анализ на резултатите, когато е уместно;
- г) обективно обсъждане на получените резултати, водещо до заключения за безвредността и ефикасността на продукта.

Пълното или частично пропускане на тези данни трябва да бъде обяснено.

2.1. *Фишове за клинични наблюдения*

Всички подробности се предоставят от всеки изследовател на индивидуална бланка, в случай на индивидуално третиране, и на колективна бланка, в случай на колективно третиране.

Предоставените подробности имат следния вид:

- а) име, адрес, функция и квалификация на отговорния изследовател;
- б) място и дата на третирането; име и адрес на притежателя на животните;
- в) данни от протокола от опита, даващи описание на използваните методи за осигуряване на стохастична извадка и съляп експеримент,

▼B

подробности като път на прилагане, схема на взимане на лекарството, доза, идентификация на опитните животни, видове, породи или щамове, възраст, тегло, пол, физиологично състояние;

- г) метод на отглеждане и хранене, посочване на състава на фуража и природата и количеството на всички добавки, съдържащи се във фуража;
- д) история на случая (колкото е възможно по-изчерпателно), поява и протичане на междувременно появили се заболявания;
- е) диагноза и начини за поставянето ѝ;
- ж) симптоми и сериозност на болестта, ако е възможно според конвенционалните критерии;
- з) прецизна идентификация на клиничния опитен препарат, използван при опита;
- и) дозировка на лекарствения продукт, метод, път и честота на прилагане и предпазни мерки, ако има, взети по време на прилагането (продължителност на инжектиране и други);
- й) продължителност на третиране и период на последващо наблюдение;
- к) всички подробности относно лекарствените продукти (други освен този, който се изследва), които са предписвани по време на периода на изследване, преди или заедно с изпитвания продукт и, в последния случай, подробности за наблюдаваните взаимодействия;
- л) всички резултати от клиничните опити (включително неблагоприятните или негативни резултати) с пълно посочване на клиничните наблюдения и резултатите от обективните изпитвания на активността (лабораторни анализи, психологически изпитвания), необходими, за да се оцени заявлението; използваните техники трябва да се определят, и да се обясни значението на всички отклонения в резултатите (отклонения от метода, различия между индивидите или ефектите от третирането); доказването на фармакодинамичния ефект при животните не е сам по себе си достатъчен, за да се обосноват заключенията относно терапевтичния ефект;
- м) всички данни от непредвидени ефекти, вредни или не, и от всички мерки, взети в следствие; причинно-следствената връзката се изследва, ако е възможно;
- н) ефект върху на животинската продукция (яйценосене, млечна продуктивност и репродуктивни функции);
- о) ефекти върху качеството на храните, получени от третираните животни, по-специално, в случай на лекарствени продукти, предназначени за използване за увеличаване на производителността;
- п) заключение за всеки отделен случай или, когато се отнася за колективно третиране, за всеки колективен случай.

Пропускането на една или повече букви от а) до п) се обосновава.

Притежателят на разрешително за пускане на пазара взема всички необходими мерки, за да гарантира, че оригиналните документи, които представляват основата на предоставените данни, се пазят поне пет години, след като ветеринарният лекарствен продукт вече не е разрешен.

2.2. Резюме и заключения от клиничните наблюдения

По отношение на всеки клиничен опит, клиничните наблюдения се обобщават в резюме на опита и резултатите от него, като се отбелязва по-специално:

- а) брой проверки, брой животни, третирани индивидуално или колективно, с разделение в зависимост от видовете, порода и щам, възраст и пол;
- б) брой животни, отпаднали предварително от опитите и причините за това;
- в) в случай на контролни животни, дали:

▼B

- не са третирани,
 - са приели лъжливо лекарство (плацебо),
 - са приели друг разрешен лекарствен продукт с известен ефект,
 - са приели изследваната активна субстанция в различна формулация или по различен път;
- г) честота на наблюдаваните нежелани реакции;
- д) наблюдения за ефекта върху производителността (яйценосене, млечна продуктивност, репродуктивни функции и качество на месото);
- е) данни относно тестови животни, които може да са при повишен риск поради тяхната възраст, начин на отглеждане и хранене или целта, за която са предназначени, или животни, чието физиологичното или патологичното състояние, изисква специално разглеждане;
- ж) статистически анализ на резултатите, когато това се изисква от програмата за изпитване.

Накрая, изследователят прави общи заключения от експерименталните резултати, като изразява своето становище за безвредността на лекарствения продукт при предложените условия на употреба, неговия терапевтичен ефект и всякаква полезна информация, свързана с показания и противопоказания, дозировка и средна продължителност на третиране и при необходимост, всякакви наблюдавани взаимодействия с други лекарствени продукти или фуражни добавки, а също и всякакви специални предпазни мерки, които трябва да се вземат по време на третирането и клинични симптоми при свръхдоза.

В случай на фиксирана продуктова комбинация, изследователят също прави заключения относно безвредността и ефикасността на продукта в сравнение с отделното предписване на включените активните субстанции.

3. **Заключителен експертен доклад**

Заключителният експертен доклад представя подробен критичен анализ на цялата предклинична и клинична документация в светлината на степента на научното познание по времето на подаване на заявлението, заедно с подробно обобщение на резултатите от изпитвания и опити и точна библиографска справка.

ДЯЛ II

Изисквания за имунологични ветеринарни лекарствени продукти

Без да засяга специалните изисквания, установени от законодателството на Общността за борбата и изкореняването на болестите при животните, следните изисквания се отнасят за имунологичните ветеринарни лекарствени продукти.

ЧАСТ 5

Резюме на досието

A. АДМИНИСТРАТИВНИ ДАННИ

Имунологичният ветеринарен лекарствен продукт, който е предмет на заявлението, се идентифицира чрез наименование и наименование на активните субстанции, заедно със силата и фармацевтичната форма, метода и пътя на прилагане, и описание на крайния търговски вид на продукта.

Името и адреса на заявителя се посочват, заедно с името и адреса на производителя и на помещенията, където се извършват различните етапи на производство (включително производителя на крайния продукт и производителя(ите) на активна(и) субстанция(и)) и, ако е необходимо, името и адреса на вносителя.

Заявителят идентифицира броя и заглавията на томове документация, представена в подкрепа на заявлението и посочва какви проби, ако има такива, също са предоставени.

▼B

Приложено към административните данни са и копия от документа, показващ, че производителят е оторизиран да произвежда имунологични ветеринарни лекарствени продукти, както е определено в член 44 (с кратко описание на производственото място). Освен това, се предоставя списък на организмите, с които се манипулира на производственото място.

Заявителят изпраща списък на страните, в които е издадено разрешително, копие от всички резюмета на характеристиките на продукта, съгласно член 14, както са одобрени от държавите-членки и списък на страните, до които е подадено заявление.

Б. РЕЗЮМЕ НА ХАРАКТЕРИСТИКИТЕ НА ПРОДУКТА

Заявителят предлага резюме на характеристиките на продукта, в съответствие с член 14.

В допълнение, заявителят предоставя една или повече мостри или модел на пазарния вид на имунологичния ветеринарен лекарствен продукт, заедно с листовката, когато се изисква.

В. ЕКСПЕРТНИ ДОКЛАДИ

В съответствие с член 15, параграфи 2 и 3, експертните доклади трябва да бъдат предоставени по всички аспекти на документацията.

Всеки експертен доклад съдържа критична оценка на различните изпитвания и/или опити, които са извършени в съответствие с настоящата директива, и показва всички съответни данни за оценка. Експертът изразява своето становище дали са предоставени достатъчно гаранции за качеството, безопасността и ефикасността на съответния продукт. Резюме на фактите не е достатъчно.

Всички важни данни се обобщават в приложение към експертния доклад, когато е възможно в таблична и графична форма. Експертният доклад и обобщенията съдържат точно позоваване на информацията, съдържаща се в основната документация.

Всеки експертен доклад се изготвя от подходящо квалифицирано и опитно лице. Докладът се подписва от експерта и се поставя дата. Към доклада се прилага кратка информация за образованието, квалификационния и практически опит на експерта. Посочва се професионалната връзка между експерта и кандидата.

ЧАСТ 6**Аналитични (физико-химични, биологични или микробиологични) изпитвания на имунологични ветеринарни лечебни продукти**

Всички използвани процедури на изпитване отговарят на нивото на научния прогрес по това време и трябва да са валидизирани процедури; предоставят се резултатите от изследванията за валидизация.

Всяка процедура(и) на изпитване се описва с достатъчно подробно, така че да бъде възпроизводима при контролни изпитвания, провеждани по искане на компетентния орган; всички специални апарати и оборудване, които могат да се използват, се описват с подходящи подробности, при възможност придружени със схема. Формулите на лабораторните реактиви се допълват, ако е необходимо, както и производствения метод. В случай на процедури на изпитване, включени в *Европейската фармакопея* или фармакопеята на държава-членка, това описание може да се замени с подробно позоваване на въпросната фармакопея.

А. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ НА СЪСТАВКИТЕ

Подробностите и документите, които трябва да придружават заявките за разрешително за пускане на пазара, съгласно член 12, параграф 3, буква в), се подават съгласно следните изисквания.

1. Качествен състав

„Качествен състав“ на всички съставки на имунологичния ветеринарен лекарствен продукт означава обозначаване или описание на:

- активната субстанция(и),
- съставките на аджувантите,
- съставката(ите) на ексципиентите, независимо от тяхната природа или използваното количество, включително консерванти, стабили-

▼B

затори, емулгатори, оцветители, подправки, ароматизатори, маркери и други,

— съставките на фармацевтичната форма, прилагана на животни.

Тези данни се допълват от съответни данни, отнасящи се до опаковката, и, ако е необходимо, до начина на затваряне, заедно с приспособленията, с които имунологичният ветеринарен лекарствен продукт се използва или прилага и които се доставят с лекарствения продукт.

2. „Обичайната терминология“, която следва да се използва за описание на съставките на имунологични ветеринарни лекарствени продукти означава, въпреки прилагането на другите разпоредби на член 12, параграф 3, буква в):

— по отношение на субстанциите, които са в *Европейската фармакопея* или, ако не са, в националната фармакопея на една от държавите-членки, основното заглавие на въпросната монография, която е задължителна за всички такива субстанции, с препратка към съответната фармакопея,

— по отношение на други субстанции, международното непатентно наименование, препоръчано от Световната здравна организация, което може да се придружава от друго непатентно наименование или, ако не може, точното научно обозначение; субстанции, които нямат международно непатентно наименование или точно научно обозначение се описват чрез това, как и от какво са приготвени, допълнени, при необходимост, от съответни подробности,

— по отношение на оцветителите, обозначаване чрез „Е“, кода, който им е определен в Директива 78/25/ЕИО.

3. **Количествен състав**

За да се посочи „количествения състав“ на активните субстанции на имунологичен ветеринарен лекарствен продукт, е необходимо да се определи винаги когато е възможно броят на организмите, специфичното съдържание на протеини, масата, броя Международни единици (IU) или единиците биологична активност, или за единица-дозировка или за обем, и с оглед на аджуванта и съставките на ексципиентите, масата или обема на всяка от тях, като се взема под внимание данните, предоставени в раздел Б.

Когато е определена Международна единица за биологична активност, тя следва да се използва.

Единиците биологична активност, за които няма публикувани данни, се изразяват по такъв начин, че да предоставят недвусмислена информация за активността на съставките, например, като се посочи имунологичният ефект, върху който се основава методът за определяне на дозата.

4. **Развитие на фармацията**

Предоставя се обяснение относно състава, компонентите и опаковките, подкрепено с научни данни за развитието на фармацията. Посочва се предозирането с обяснение за него. Ефикасността на всяка система за консервиране се доказва.

Б. ОПИСАНИЕ НА ПРОИЗВОДСТВЕНИЯ МЕТОД НА КРАЙНИЯ ПРОДУКТ

Описанието на производствения метод, придружаващо заявлението за разрешително за пускане на пазара, съгласно член 12, параграф 3, буква г), се изготвя по такъв начин, че да даде подходящо описание на естеството на използваните операции.

За тази цел описанието включва поне:

— различните етапи на производство (включително процедури за пречистване), за да може да се направи оценка на възпроизводимостта на производствената процедура и на риска от нежелани ефекти върху крайния продукт, като микробиологично замърсяване,

— в случай на непрекъснато производство, пълни подробности относно предпазните мерки, взети за гарантиране на хомогенността и повторимостта на всяка партида от крайния продукт,

▼B

- посочване на субстанциите, които не могат да бъдат възстановени по време на производството,
- подробно описание на смесването, с количествени данни за всички използвани вещества,
- посочване на етапа на производство, на който се извършва вземането на проби за производствените контролни изпитвания.

V. ПРОИЗВОДСТВО И КОНТРОЛ НА ИЗХОДНИТЕ МАТЕРИАЛИ

За целите на настоящия параграф „изходни материали“ означава всички компоненти, използвани в производството на имунологичен ветеринарен лекарствен продукт. Среди на културата, използвани за производството на активна субстанция, се считат за един отделен изходен материал.

В случай на:

- активна субстанция, неописана в *Европейската фармакопея* или във фармакопеята на държава-членка,
- или
- активна субстанция, описана в *Европейската фармакопея* или във фармакопеята на държава-членка, когато се приготвя по метод, който може да остави примеси, непосочени във фармакопейската монография, и за която монографията е неподходяща за адекватно контролиране на нейното качество,

която е произведена от лице, различно от заявителя, последният може да вземе мерки, за да се предостави подробното описание на производствения метод, качествения контрол по време на производство и валидизация на процеса директно на компетентните органи от производителя на активната субстанция. В този случай, производителят предоставя на заявителя данните, които могат да са необходими на последния, за да поеме отговорност за лекарствения продукт. Производителят потвърждава писмено на кандидата, че гарантира повторемостта на партидите и няма да променя производствения процес или спецификациите без да информира заявителя. Документите и данните, в подкрепа на заявлението за такава промяна, се предоставят на компетентните органи.

Данните и документите, придружаващи заявлението за разрешително за пускане на пазара, съгласно член 12, параграф 3, букви и) и й) и член 13, параграф 1, включват резултатите от изпитванията, свързани с контрола на качеството на всички използвани съставки, и се подават в съответствие със следните разпоредби.

1. Изходни материали, изброени във фармакопите

Монографиите в *Европейската фармакопея* се отнасят до всички субстанции, посочени в нея.

По отношение на други субстанции, всяка държава-членка може да изисква спазване на нейната национална фармакопея за продуктите, произведени на нейна територия.

Компоненти, отговарящи на изискванията на *Европейската фармакопея* или фармакопеята на една от държавите-членки се счита, че спазват в достатъчна степен член 12, параграф 3, буква и). В този случай описанието на аналитичните методи може да се замени с подробно позоваване на въпросната фармакопея.

Позоваване на фармакопите на трети страни може да се позволи в случаи, когато субстанцията не е описана нито в *Европейската фармакопея*, нито в съответната национална фармакопея; в този случай се изпраща монографията, придружена, ако е необходимо, от превод, за който заявителят отговаря.

Оцветителят трябва винаги да изпълнява изискванията на Директива 78/25/ЕИО на Съвета.

Рутинните изпитвания, провеждани на всяка партида изходни материали, трябва да са както е посочено в заявлението за разрешително за пускане на пазара. Ако се използват изпитвания, различни от тези посочени във фармакопеята, трябва да е изпратено доказателство, че изходните материали отговарят на изискванията за качество на тази фармакопея.

▼B

В случаи, когато спецификация или други разпоредби, съдържащи се в монография на *Европейската фармакопея* или в националната фармакопея на държавата-членка са недостатъчни, за да гарантират качеството на субстанцията, компетентните органи могат да изискат от заявителя за разрешително за пускане на пазара по-подходящи спецификации.

Компетентните органи информират органите, отговорни за въпросната фармакопея. Заявителят за разрешително за пускане на пазара предоставя на органите на тази фармакопея подробностите за цитираната недостатъчност и приложените допълнителни спецификации.

В случаи, когато изходният материал не е описан нито в *Европейската фармакопея*, нито във фармакопеята на държава-членка, съответствие с монография от фармакопеята на трета страна може да бъде прието; в такива случаи, заявителят изпраща копие от монографията, придружена, когато е необходимо, от валидизация на процедурите на изпитване, съдържащи се в монографията и от превод, при необходимост. За активни съставки се предоставя доказателство за възможността на монографията, да контролира адекватно тяхното качество.

2. Изходни материали, неизброени във фармакопея

2.1. Изходни материали от биологичен произход

Описанието се дава под формата на монография.

Когато е възможно, производството на ваксини се основава на система от зародишни партии и на установени клетъчни банки. За производството на имунологични ветеринарни лекарствени продукти, съдържащи серуми, трябва да са посочени произхода, общото здраве и имунологичния статус на произвеждащите ги животни; използват се определени източници на първични материали.

Произходът и историята на изходните материали се описват и документират. За генноинженерни изходни материали, тази информация съдържа данни като описанието на изходните клетки или шамове, конструкцията на вектора на експресия (наименование, произход, функция на реплика, регулатори на промотора и други регулаторни елементи), контрол на секвенцията на ДНК или РНК действително вместена, лигонуклеотидни секвенции на плазмиден междуклетъчен вектор, плазмидите, използвани за контрафекция, добавени или делетирани гени, биологичните свойства на окончателната конструкция и на експресираните гени, брой на копието и генна стабилност.

Зародишните материали, включително клетъчните банки и изходният серум за производството на антисеруми, се изпитват за идентичност и външни агенти.

Предоставя се информация за всички използвани субстанции от биологичен произход, във всеки етап на производствената процедура. Информацията включва:

- подробности за източника на материалите,
- подробности за приложена обработка, пречистване и инактивация, с данни за валидизацията на контрола на тези процеси и на контрола по време на процесите,
- подробности за всякакви изпитвания за контаминация, проведени с всяка партида от субстанцията.

Ако е открито или предположено наличие на външни агенти, съответният материал се отстранява или използва при изключителни обстоятелства, само когато последваща обработка на продукта, гарантира тяхното премахване и/или инактивация; премахването и/или инактивацията на такива външни агенти се доказва.

Когато се използват клетъчни банки, се показва, че клетъчните характеристики са останали непроменени до най-високото преходно ниво, използвано в производството.

За живи атениорани ваксини, трябва да се представи доказателство за атениораните характеристики на зародиша.

Когато се изисква, се предоставят проби от използвания биологичен изходен материал или реагенти, използвани в процедурите на



изпитване, за да се подпомогне компетентния орган да организира извършването на проверовъчни изпитвания.

2.2. Изходни материали от небιологичен произход

Описанието се дава във вид на монография със следните заглавия:

- наименованието на изходния материал, изпълняващо изискванията на точка 2 от раздел А, се допълва от търговски или научни синоними,
- описанието на изходния материал, във форма, подобна на тази, използвана в описателните пунктове в *Европейската фармакопея*,
- функция на изходния материал,
- методи за идентификация,
- чистотата се описва по отношение на общата сума от предвидимите примеси, особено тези, които могат да имат вреден ефект и, ако е необходимо, като се има предвид комбинацията от субстанции, тези, за които се отнася заявлението, могат неблагоприятно да повлияят на стабилността на лекарствения продукт или да нарушат аналитичните резултати; предоставя се кратко описание на извършените изпитвания за установяване на чистотата на всяка партида изходен материал,
- всякакви специални предпазни мерки, които могат да са необходими по време на съхранението на изходния материал и, ако е необходимо, се посочва срока на съхранение.

Г. СПЕЦИАЛНИ МЕРКИ ЗА ПРЕДОТВРАТЯВАНЕ ПРЕДАВАНЕТО НА ЖИВОТИНСКИ СПОНГИФОРМНИ ЕНЦЕФАЛОПАТИИ

Заявителят трябва да докаже, че ветеринарният лекарствен продукт е произведен съгласно Обяснителните бележки на Ръководството за намаляване на риска от предаване на животински спонгиформни енцефалопатни агенти, чрез ветеринарните лекарствени продукти и неговите актуализации, публикувани от Европейската комисия в том 7 на публикацията „Правила, уреждащи лекарствените продукти в Европейската общност“.

Д. КОНТРОЛНИ ИЗПИТВАНИЯ ПО ВРЕМЕ НА ПРОИЗВОДСТВО

1. Данните и документите, придружаващи заявлението за разрешително за пускане на пазара, съгласно член 12, параграф 3, букви и) и й) и член 13, параграф 1, включват подробности, свързани с контролните изпитвания, които се провеждат на междинните продукти, с оглед проверка на еднаквостта на производствения процес и крайния продукт.
2. За инактивирани или детоксифицирани ваксини, инактивацията или детоксификацията се изпитва по време на всяка производствена серия, веднага след процеса на инактивация или детоксификация.

Е. КОНТРОЛНИ ИЗПИТВАНИЯ НА КРАЙНИЯ ПРОДУКТ

Данните и документите, придружаващи заявлението за разрешително за пускане на пазара, съгласно член 12, параграф 3, букви и) и й) и член 13, параграф 1, включват подробности, свързани с контролните изпитвания на крайния продукт. При наличие на подходящи монографии, ако се използват процедури на изпитване или граници, различни от тези, посочени в монографиите на *Европейската фармакопея*, или ако няма, в националната фармакопея на държава-членка, трябва да се представи доказателство, че крайният продукт, ако се изпитва в съответствие с тези монографии, би задоволил изискванията за качество на тази фармакопея за съответната фармацевтична форма. Заявлението за разрешително за пускане на пазара изброява тези изпитвания, които се извършват с представителни проби от всяка партида краен продукт. Честотата на изпитванията, които не се извършват на всяка партида, се посочват. Границите при освобождаването трябва да се посочат.

1. Общи характеристики на крайния продукт

Определени изпитвания на общите характеристики на продукта се включват сред изпитванията на крайния продукт, дори ако са правени по време на производствения процес.

Тези изпитвания, когато е приложимо, се отнасят до контрола на средните маси и максималните отклонения, до механични,

▼B

физически, химични или микробиологични изпитвания, физически характеристики като плътност, рН, индекс на пречупване и други. За всяка от тези характеристики, спецификации с подходящите граници за сигурност, се установяват от заявителя за всеки отделен случай.

2. Идентификация и анализ на активна(и) субстанция(и)

За всички изпитвания описанието на техниките за анализ на крайния продукт се определят достатъчно точно и подробно, за да могат да бъдат лесно възпроизведени.

Анализът на биологична активност на активната(ите) субстанция(и) се извършва или на представителна проба от производствена партида, или на определен брой единици дозировка, анализирани самостоятелно.

Ако е необходимо, се провежда също специално изследване за идентификация.

При определени изключителни случаи, когато анализът на активните субстанции, които са многобройни или са представени в много малки количества, би наложило сложно изследване, трудно за провеждане по отношение на всяка производствена партида, анализът на една или повече активни субстанции в крайния продукт може да се пропусне, при изричното условие, че такива анализи са правени на междинни етапи, колкото е възможно в по-късни етапи от производствения процес. Това облекчение може да не се разшири за характеризирането на съответните субстанции. Тази опростена техника се допълва от метод за количествена оценка, подпомагащ компетентния орган да провери, че имунологичният ветеринарен лекарствен продукт е в съответствие с неговата формула, след пускането му на пазара.

3. Идентификация и анализ на аджуванти

Доколкото наличието на процедури на изпитване, количеството и естеството на аджувантите и неговите компоненти се проверяват в крайния продукт.

4. Идентификация и анализ на компоненти на ексципиент

Доколкото е необходимо, ексципиентът(ите) подлежи поне на изпитвания за идентификация.

Процедурата на изпитване, предложена за идентифициране на оцветители трябва да позволи извършването на проверка, че такива вещества са разрешени съгласно Директива 78/25/ЕИО.

Изпитвания за горната и долна граница са задължителни за консервиращите агенти; изпитване за горната граница за всички други компоненти на ексципиент, които могат да предизвикат нежелана реакция, е задължителен.

5. Изпитвания за безвредност

Освен резултатите от изпитванията, представени в съответствие с част 7 от настоящото приложение, се представят подробности за изпитванията за безопасност. За предпочитане е тези изпитвания да са изследвания при свръхдоза, проведени поне с един от най-чувствителните прицелни видове и поне по препоръчания път на приложение, представляващ най-голям риск.

6. Тест за стерилност и чистота

Подходящи изпитвания, които да докажат липсата на замърсяване с външни агенти или други субстанции, се провеждат според природата на имунологичния ветеринарен лекарствен продукт, метода и условията на производство.

7. Инактивация

Ако е необходимо, изпитване за проверка на инактивацията се провежда с продукта в крайната му опаковка.

8. Остатъчна влажност

Всяка партида лиофилизиран продукт се изпитва за остатъчна влажност.

▼B**9. Повторяемост на партидите**

За да гарантира, че ефикасността на продукта е възпроизводима от партида до партида и за да докаже съответствие със спецификациите, изпитвания за ефикасност, основани на *in vitro* или *in vivo* методи, включително подходящи референтни материали, когато е приложимо, се провеждат на всеки краен обем или всяка партида краен продукт, с подходящите доверителни граници; при изключителни обстоятелства, изпитванията за ефикасност могат да се извършват на междинен, колкото е възможно по-късен етап в производствения процес.

Ж. ИЗПИТВАНИЯ ЗА СТАБИЛНОСТ

Данните и документите, придружаващи заявлението за разрешително за пускане на пазара, съгласно член 12, параграф 3, букви и) и й), се представят съгласно следните изисквания.

Дава се описание на проведените изпитвания, с цел да подкрепят предложения от заявителя срок на годност. Тези изпитвания винаги са изследвания в реално време; те се провеждат върху достатъчен брой партиди, произведени съгласно описаните производствени процеси и върху продукти, съхранявани в крайната(ите) опаковка(и); тези изпитвания включват биологични и физико-химични изпитвания за стабилност.

Заклученията съдържат резултатите от анализите, обосноваващи предложения срок на годност, при предложените условия за съхранение.

За продукти, прилагани във фуражи, информация се дава също за срока на годност на продукта, на различните етапи на смесване, като смесването се извършва съгласно препоръчаните инструкции.

Когато крайният продукт изисква възстановяване преди предписването, подробности за предложени срок на годност се изискват за възстановения продукт, както е препоръчано. Подават се данни в подкрепа на предложени срок на годност за възстановения продукт.

ЧАСТ 7**Изпитване за безвредност****A. ВЪВЕДЕНИЕ**

1. Изпитванията за безвредност показват потенциалните рискове от имунологичен ветеринарен лекарствен продукт, които могат да се проявят при предложените начини за употреба при животни: тези рискове се оценяват във връзка с потенциалните изгоди от продукта.

При имунологични ветеринарни лекарствени продукти, които се състоят от живи организми, специално тези, които могат да бъдат разпространявани от ваксинираните животни, потенциалният риск за неваксинирани животни от същия или някакъв друг потенциално изложен вид, следва да се изследва.

2. Данните и документите, които трябва да придружават заявлението за разрешително за пускане на пазара, съгласно член 12, параграф 3, буква й) и 13, параграф 1, се подават съгласно изискванията на раздел Б.
3. Държавите-членки гарантират, че провеждането на лабораторните изпитвания се провеждат съгласно принципите за добра лабораторна практика, посочени в Директиви 87/18/ЕИО и 88/320/ЕИО на Съвета.

B. ОБЩИ ИЗИСКВАНИЯ

1. Изпитванията за безвредност се извършват с прицелни видове.
2. Дозата, която следва да се използва, е количеството продукт, препоръчано за използване и съдържащо максимум титър или сила, за която е подадено заявлението.
3. Пробата, използвана за изпитването за безвредност, се взема от партида или партиди, произведени съгласно производствения процес, описан в заявлението за разрешително за пускане на пазара.

B. ЛАБОРАТОРНИ ИЗПИТВАНИЯ**1. Безвредност на приемането на една доза**

Имунологичният ветеринарен лекарствен продукт се приема по препоръчаната доза и по препоръчан начин за прилагане на животни от



всеки вид и категория, за които е предназначен, включително животни на минималната възраст за прилагане. Животните се наблюдават и изследват за признаци на систематични и локални реакции. При необходимост, тези изследвания включват подробни макроскопични и микроскопични изследвания на инжектираното място след смъртта на животното. Други обективни критерии се записват, като ректална температура и измервания на производителността на животното.

Животните се наблюдават и преглеждат, докато повече реакции не се очакват, но при всички случаи, периода за наблюдение и преглед е най-малко 14 дена след предписването.

2. **Безвредност при еднократно приемане на свръхдоза**

Свръхдоза от имунологичен ветеринарен лекарствен продукт се прилага по препоръчания начин за прилагане при животни от най-чувствителната категория прицелни видове. Животните се наблюдават и преглеждат за признаци на систематични и локални реакции. Други обективни критерии, като ректална температура и измервания на производителността на животните, се записват.

Животните се наблюдават и преглеждат най-малко в продължение на 14 дена след предписването.

3. **Безвредност при повторно прилагане на една доза**

Повторното прилагане на една доза може да е необходимо за откриване на нежелани ефекти, предизвикани от такова предписване. Тези изпитвания се провеждат с най-чувствителните категории прицелни видове, като се използва препоръчания начин на прилагане.

Животните се наблюдават и преглеждат най-малко в продължение на 14 дни след приемането за признаци на систематични и локални реакции. Други обективни критерии, като ректална температура и измервания на производителността на животните, се записват.

4. **Изследване на репродуктивните способности**

Изследване на репродуктивните способности се извършва, когато данните показват, че изходният материал, от който е направен продуктът, може да е потенциален рисков фактор. Репродуктивните способности на мъжки и небременни и бременни женски се изследва с препоръчаните дози и по всеки от препоръчаните пътища за прилагане. В допълнение се проучват вредни последици върху потомството, също и тератологични последици и такива причиняващи аборт.

Тези изследвания могат да бъдат част от изследванията за безвредност, описани в параграф 1.

5. **Изследване на имунологичните функции**

Когато имунологичен ветеринарен лекарствен продукт би могъл неблагоприятно да повлияе на имунната реакция на ваксинираното животно или на неговото потомство, се правят подходящи изпитвания за имунологичните функции.

6. **Специални изисквания за живи ваксини:**

6.1. *Разпространение на щама на ваксината*

Разпространението на щама на ваксината от ваксинирани към неваксинирани прицелни животни се изследва, като се използва препоръчаният начин за прилагане, който най-вероятно води до разпространение. Освен това, може да е необходимо да се проучи разпространението към неприцелни видове, които може да са изключително възприемчиви към щама на живата ваксина.

6.2. *Разпространение във ваксинираните животни*

Изпражнения, урина, мляко, яйца, устни, носни и други секрети трябва да бъдат изследвани за наличие на организма. Освен това могат да бъдат изискани изследвания за разпространението на щама на ваксината в тялото, като се обърне специално внимание на предпочитаните места за възпроизвеждане на организма. При живи ваксини за добре установени зоонотични болести при животни, от които се произвежда храна, такива изследвания трябва да бъдат направени.

▼B**6.3. Реверсия на вирулентността на атенуираните ваксини**

Реверсия към вирулентността се изследва с материал, получен в процеса на превръщане на първоначалната ваксина в краен продукт на ниво, на което организъмът е най-малко отслабен. Първоначалната ваксинация се извършва, като се използва препоръчания път на прилагане, който най-вероятно води до реверсия на вирулентността. Извършват се поне пет серийни процеса на превръщане в животните от прицелните видове. Когато това технически е невъзможно, поради невъзможност на организма да се репликира адекватно, се осъществяват колкото е възможно повече процеса на превръщане в прицелните видове. Ако е необходимо, *in vitro* размножаване на организъм може да бъде направено между passages *in vivo*. The passages се извършва по път на прилагане, който най-вероятно води до реверсия на вирулентността.

6.4. Биологични свойства на ваксинален щам

Други изпитвания могат да са необходими, за да се определи, колкото е възможно по-точно, присъщите биологични свойства на ваксиналния щам (например невротропизъм).

6.5. Рекомбинация или геномно пресортиране на щамове

Обсъжда се вероятността от рекомбинация или геномно пресортиране с полеви или други щамове.

7. Изследване на остатъчните количества

За имунологичните ветеринарни лекарствени продукти, обикновено не е необходимо да се правят изследвания за остатъчни количества. От друга страна, когато при производството на имунологични ветеринарни лекарствени продукти се използват адjuванти и/или консерванти, трябва да се вземе предвид възможността, остатъчни количества да останат в храните. Още повече, в случай на живи ваксини за зооноотични болести, определянето на остатъчните количества на мястото на инжектиране може да се изисква в допълнение към изследванията, описани в параграф 6.2.

Прави се предложение за карентен период и се обсъжда неговата адекватност дискутира по отношение на всяко изследване за остатъчни количества, което е правено.

8. Взаимодействия

Отбелязва се всяко известно взаимодействие с други продукти.

Г. ТЕРЕННИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

Освен ако е оправдано, резултатите от лабораторните изследвания се допълват с подкрепящи данни от теренните изследвания.

Д. ЕКОТОКСИЧНОСТ

Целта на изследването за екоотоксичност на имунологичен ветеринарен лекарствен продукт е да се оценят потенциалните вредни ефекти, които употребата на продукта може да причини на околната среда и да се набележат предпазни мерки, които могат да са необходими за намаляване на такива рискове.

Оценката на екоотоксичността е задължителна за всяко заявление за разрешително за пускане на пазара с имунологичен ветеринарен лекарствен продукт, различна от заявленията, подадени в съответствие с член 12, параграф 3, буква й) и член 13, параграф 1.

Тази оценка обикновено се провежда на две фази.

Първата фаза от оценката се провежда винаги. Изследвателят оценява потенциалната степен на излагане на околната среда на продукта, неговите активни субстанции, или съответни метаболити, като има предвид:

- прицелните видове и предложени начин на употреба (например масово или индивидуално лечение на животните),
- метод на прилагане, по-специално вероятната степен, до която продуктът преминава директно в околната среда,
- възможното отделяне на продукта, неговите активни субстанции или съответни метаболити в околната среда от третирани животни, запазване в такива екскрети,

▼B

— изхвърляне на неизползван или ненужен продукт.

Когато заключенията от първата фаза покажат потенциално излагане на околната среда на продукта, заявителят продължава с втората фаза и оценява потенциалната екотоксичност на продукта. За тази цел той отчита степента на продължителност на излагането на околната среда на продукта и информацията за физични/химични, фармакологични и/или токсикологични свойства на съединението, получени в резултат на провеждането на други изпитвания и опити, изисквани от настоящата директива. Когато е необходимо, се извършват допълнителни изследвания за въздействието на продукта (почва, вода, въздух, водни системи, неприцелни организми).

Тези допълнителни изследвания се провеждат съгласно протоколите за изпитване, определени в приложение V към Директива 67/548/ЕИО на Съвета, или когато крайната точка не е подходящо разгледана в тези протоколи, в съответствие с други международно признати протоколи за имунологични ветеринарни лекарствени продукти и/или активните субстанции и/или отделените метаболити, както е подходящо. Броят и типът изпитвания и критериите за тяхната оценка зависят от степента на научното познание по време на подаване на заявлението.

*ЧАСТ 8***Опити за ефикасност****A. ВЪВЕДЕНИЕ**

1. Целта на опитите, описани в тази част, е да докаже или потвърди ефикасността на имунологичен ветеринарен лекарствен продукт. Всички претенции на заявителя на заявлението, отнасящи се до свойствата, ефектите и употребата на продукта, следва да бъдат напълно подкрепени от резултати от специални изпитвания, съдържащи се в заявлението за разрешително за пускане на пазара.
2. Данните и документите, които придружават заявлението за разрешително за пускане на пазара, съгласно член 12, параграф 3, буква й) и член 13, параграф 1, се подават в съответствие с разпоредбите по-долу.
3. Всички ветеринарни клинични опити се правят в съответствие с подробен протокол за опита, който се изготвя в писмен вид преди започване на опита. Доброто състояние на опитните животни е предмет на ветеринарен контрол и се взема под внимание по време на съставянето на всеки протокол за опит и по време на провеждане на опита.

Изискват се предварително установени систематични процедури в писмен вид за организацията, провеждането, събирането на данни, документацията и проверката на клиничните опити.

4. Преди началото на всеки опит, се получава и документира информираното съгласие на собственика на животните, които ще бъдат използвани в опита. По-специално, собственикът на животните се информира в писмен вид за последиците от участието в опита, върху последващото премахване на третираните животни или за получаването на храни от третираните животни. Копие от това известие, подписано и с поставена дата от собственика на животното, се прилага към документацията за опита.
5. Освен ако опитът се провежда на сляпо, разпоредбите на членове 58, 59 и 60 се прилагат по аналогия към етикетането на формулации, предназначени за употреба при ветеринарни клинични опити. Във всички случаи, обозначението „само за употреба при клинични ветеринарни опити“ трябва да бъде поставено по видим и неизтриваем начин върху етикета.

B. ОБЩИ ИЗИСКВАНИЯ

1. Изборът на вид ваксина се обосновава въз основа на епизоологични данни.
2. Опитите за ефикасност, проведени в лаборатория са контролни опити, използващи нетретиран контролни животни.

По принцип, тези опити се подкрепят от опити, извършени при теренни условия, като се използват нетретиран контролни животни.

Всички опити се описват достатъчно подробно, за да е възможно повтарянето им като контролни изпитвания, провеждани по молба

▼B

на компетентните органи. Изследователят доказва валидността на всички използвани техники. Всички резултати се представят колкото е възможно по-точно.

Докладват се всички получени резултати независимо дали са благоприятни или неблагоприятни.

3. Ефикасността на имунологичен ветеринарен лекарствен продукт се доказва за всяка категория от всички видове, предложени за ваксинация, по всеки препоръчан начин на прилагане и използвайки предложената схема за прилагане. Адекватно се оценява влиянието върху ефикасността на пасивно получени и придобити от майката антитела. Всички изисквания относно началото и продължителността на защита се подкрепят с данни от опитите.
4. Доказва се ефикасността на всеки от компонентите на многовалентни и комбинирани имунологични ветеринарни лечебни продукти. Ако продуктът се препоръчва за прилагане в комбинация или едновременно с друг ветеринарен лекарствен продукт, трябва да е показано, че са съвместими.
5. Когато продукт представлява част от схема за ваксиниране, препоръчана от заявителя, първоначалния или усилващ ефект или приносът на продукта за ефикасността на схемата като цяло, трябва да бъде доказана.
6. Доза, която следва да бъде използвана, е това количество от продукта, препоръчано за използване и съдържащо минимално титър или сила, за което е подадено заявлението.
7. Пробите, използвани за опити за ефикасност се вземат от партида или партиди, произведени съгласно производствения процес, описан в заявлението за разрешително за пускане на пазара.
8. За диагностични имунологични ветеринарни лекарствени продукти приложени на животни, заявителят отбелязва как се тълкуват реакциите от продукта.

В. ЛАБОРАТОРНИ ОПИТИ

1. По принцип, демонстриране на ефикасността се провежда при добре контролирани лабораторни условия чрез провокация след прилагане на имунологичния ветеринарен лекарствен продукт на прицелно животно при препоръчаните условия за употреба. Доколкото е възможно условията, при които се извършва провокацията, трябва да възпроизвеждат естествените условия за инфекция, например по отношение на количеството на приложени организми и начина на прилагане на провокацията.
2. Ако е възможно, имунният механизъм (междуклетъчни/хуморални, местни/общни класове имуноглобулин), който започва след прилагането на имунологичния ветеринарен лекарствен продукт на прицелни животни по препоръчания път на прилагане, се определя и документира.

Г. ТЕРЕННИ ОПИТИ

1. Освен ако не е обосновано, резултатите от лабораторните опити се допълват с данни от теренни опити.
2. Когато лабораторните опити не могат да подкрепят ефикасността, самото провеждане на теренните опити може да се приема.

ЧАСТ 9**Данни и документи за изпитването за безвредност и опитите за ефикасност на имунологичните ветеринарни лекарствени продукти****А. ВЪВЕДЕНИЕ**

Както във всяка научна работа, досието от изследванията за безвредност и ефикасност включва въведение, определящо предмета и посочващо направените изпитвания, съгласно части 7 и 8, а също и резюме с позовавания на публикувана литература. Пропускането на изпитване или опит, посочен в част 7 и 8, се отбелязва и обсъжда.

Б. ЛАБОРАТОРНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

За всички изследвания се предоставя:

▼B

1. резюме;
2. наименование на органа, извършил изследванията;
3. подробен протокол за експеримента, с описание на използваните методи, апаратура и материали, данни като видове, порода или шам на животните, категории животни, от къде са взети, тяхната идентификация и номер, условия, при които са гледани и хранени животните (посочване, наред с другото, дали са свободни от определени патогени и/или определени антитела, природата и количество на добавки, съдържащи се във фуража), доза, начин, план и дати на прилагане, описание на използвания статистически метод;
4. в случай на контролни животни, дали са получили плацебо или не са третиран;
5. всички общи и индивидуални наблюдения и получени резултати (със средни стойности и стандартни отклонения), независимо дали са благоприятни или неблагоприятни. Данните трябва да се описват с достатъчно подробно, което да позволи резултатите да бъдат критично оценени, независимо от тълкуването им от автора. Изходните данни са представени в табличен вид. За обяснение и илюстрация, резултатите могат да са съпроводени от репродукции на записи, фотомикрографии и други;
6. природа, честота и продължителност на наблюдаваните странични ефекти;
7. брой животни, отпаднали предварително от изследването, и причините за това;
8. статистически анализ на резултатите, когато такъв се изисква от програмата за изпитване, и отклонения в данните;
9. поява и протичане на междуременно появили се заболявания;
10. всички подробности, отнасящи се до лекарствените продукти (различни от продукта на изследване), прилагането на които е било необходимо по време на изследването;
11. обективно обсъждане на получените резултати, водещи до заключения, свързани с безопасността и ефикасността на продукта.

V. ТЕРЕННИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

Данните, отнасящи се до теренните изследвания са достатъчно подробни, за да позволят да се направи обективна оценка. Те включват следното:

1. резюме;
2. име, адрес, функция и квалификация на отговорния изследовател;
3. място и дата на прилагане, име и адрес на собственика на животното(ите);
4. подробности от протокола от опита, даващ описание на използваните методи, апарати и материали, подробности като път на прилагане, план на прилагане, доза, категории животни, продължителност на наблюдение, серологичен отговор и други изследвания, направени на животните след предписването;
5. в случай на контролни животни, дали са получили плацебо или не са третиран;
6. идентификация на третираните и контролните животни (колективно или индивидуално, както е подходящо), като видове, породи или шамове, възраст, тегло, пол, физиологично състояние;
7. кратко описание на метода на отглеждане и хранене, като се споменат всички добавки, съдържащи се във фуража;
8. всички данни от наблюденията, представянето и резултатите (със средни стойности и стандартни отклонения); индивидуалните данни се отбелязват, когато се провеждат изпитвания и измервания на отделни индивиди;
9. всички наблюдения и резултати от изследванията, благоприятни или неблагоприятни, с пълно описание на наблюденията и резултатите от изпитванията на дейностите, необходими за оценка на продукта; използ-

▼B

- ваните техники трябва да са определени и важноста на всяко отклонение в резултатите обяснено;
10. ефект върху животинската продукция (яйценосене, млечна продуктивност, репродуктивна стойност);
 11. брой преждевременно отпаднали животни от изследването и причините за това;
 12. естество, честота и продължителност на наблюдаваните нежелани ефекти;
 13. поява и протичане на междуременно появили се заболявания;
 14. всички подробности, относно лекарствени продукти (различни от изследвания продукт), които са приложени преди или успоредно с изследвания продукт или по време на наблюдателния период; подробности за някакви наблюдавани взаимодействия;
 15. обективно обсъждане на получените резултати, водещо до заключения за безвредността и ефикасността на продукта.

Г. ОБЩИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

Правят се общи заключения за всички резултати от изпитвания и опити, проведени съгласно части 7 и 8. Те съдържат обективно обсъждане на всички получени резултати и водят до заключение за безвредността и ефикасността на имунологичния ветеринарен лекарствен продукт.

Д. БИБЛИОГРАФСКА СПРАВКА

Библиографията, цитирана в резюмето, посочено в раздел А, е подробно посочена.



ПРИЛОЖЕНИЕ II

ЧАСТ А

Отменени директиви и техните последващи изменения

(посочени в член 96)

Директива 81/851/ЕИО на Съвета (ОВ L 317, 6.11.1981 г., стр. 1)
 Директива 90/676/ЕИО на Съвета (ОВ L 373, 31.12.1990 г., стр. 15)
 Директива 90/677/ЕИО на Съвета (ОВ L 373, 31.12.1990 г., стр. 26)
 Директива 92/74/ЕИО на Съвета (ОВ L 297, 13.10.1992 г., стр. 12)
 Директива 93/40/ЕИО на Съвета (ОВ L 214, 24.8.1993 г., стр. 31)
 Директива 2000/37/ЕО на Комисията (ОВ L 139, 10.6.2000 г., стр. 25)
 Директива 81/852/ЕИО на Съвета (ОВ L 317, 6.11.1981 г., стр. 16)
 Директива 87/20/ЕИО на Съвета (ОВ L 15, 17.1.1987 г., стр. 34)
 Директива 92/18/ЕИО на Съвета (ОВ L 97, 10.4.1992 г., стр. 1)
 Директива 93/40/ЕИО на Съвета
 Директива 1999/104/ЕО на Комисията (ОВ L 3, 6.1.2000 г., стр. 18)

ЧАСТ Б

Срокове на приемане като национален закон

(посочени в член 96)

Директива	Срок за транспониране
Директива 81/851/ЕИО	9 октомври 1983 г.
Директива 81/852/ЕИО	9 октомври 1983 г.
Директива 87/20/ЕИО	1 юли 1987 г.
Директива 90/676/ЕИО	1 януари 1992 г.
Директива 90/677/ЕИО	20 март 1993 г.
Директива 92/18/ЕИО	1 април 1993 г.
Директива 92/74/ЕИО	31 декември 1993 г.
Директива 93/40/ЕИО	1 януари 1995 г.
	1 януари 1998 г. (член 1.7)
Директива 1999/104/ЕО	1 януари 2000 г.
Директива 2000/37/ЕО	5 декември 2001 г.



ПРИЛОЖЕНИЕ III

ТАБЛИЦА НА СЪОТВЕТСТВИЕТО

Настояща директива	Директива 65/65/ЕИО	Директива 81/851/ЕИО	Директива 81/852/ЕИО	Директива 90/677/ЕИО	Директива 92/74/ЕИО
Член 1, точки 1 и 2	Член 1, точки 1 и 2	Член 1, параграф 1			
Член 1, точка 3		Член 1, параграф 2, второ тире			
Член 1, точка 4	Член 1, точка 3	Член 1, параграф 1			
Член 1, точки 5 и 6		Член 1, параграф 2, трето и четвърто тире			
Член 1, точка 7				Член 1, параграф 2	
Член 1, точка 8					Член 1
Член 1, точка 9		Член 5, трета алинея, точка 8			
Член 1, точки от 10 до 16		Член 42б, първа алинея			
Член 1, точка 17		Член 50а, параграф 1, втора алинея			
Член 1, точка 18		Член 16, параграф 1			
Член 1, точка 19		Член 18, параграф 1, бежежа под линия			
Член 2		Член 2, параграф 1			
Член 3, точка 1, първа алинея		Член 2, параграф 2, първо тире			
Член 3, точка 1, втора алинея		Член 2, параграф 3			
Член 3, точка 2				Член 1, параграф 3	



Настояща директива	Директива 65/65/ЕИО	Директива 81/851/ЕИО	Директива 81/852/ЕИО	Директива 90/677/ЕИО	Директива 92/74/ЕИО
Член 3, точки 3 и 4	Член 1, точки 4 и 5 и член 2, параграф 3	Член 1, параграф 1			
Член 3, точка 5		Член 2, параграф 2, трето тире			
Член 3, точка 6		Член 1, точка 4			
Член 4, параграф 1			Член 1, параграф 4		
Член 4, параграф 2		Член 3			
Член 5		Член 4, параграф 1, първа алинея			
Член 6		Член 4, параграф 2, първа алинея			
Член 7		Член 4, параграф 1, втора алинея			
Член 8		Член 4, параграф 1, трета алинея			
Член 9		Член 4, параграф 3, първа алинея			
Член 10, параграфи 1 и 2, първа и втора алинея		Член 4, параграф 4, първа и втора алинея			
Член 10, параграф 2, трета алинея					Член 2, параграф 1, втора алинея
Член 11		Член 4, параграф 4, трета алинея			
Член 12, параграф 1		Член 5, първа алинея			
Член 12, параграф 2		Член 5, втора алинея			
Член 12, параграф 3, букви от а) до и)		Член 5, трета алинея, точки от 1 до 9	Член 1, първа алинея		

Настояща директива	Директива 65/65/ЕИО	Директива 81/851/ЕИО	Директива 81/852/ЕИО	Директива 90/677/ЕИО	Директива 92/74/ЕИО
Член 12, параграф 3, буква й)		Член 5, трета алинея, точка 10, първа алинея			
Член 12, параграф 3 от й) до м)		Член 5, трета алинея, точки от 11 до 14			
Член 13, параграф 1		Член 5, трета алинея, точка 10, втора алинея			
Член 13, параграф 2			Член 1, втора алинея		
Член 14		Член 5а			
Член 15, параграф 1		Член 6			
Член 12, параграфи 2 и 3		Член 7			
Член 16					Член 6
Член 17, параграф 1					Член 7, параграф 1
Член 17, параграф 2					Член 7, параграф 3
Член 17, параграф 3					Член 4, втора алинея
Чл 18					Член 8
Член 19					Член 9
Член 20, първи параграф					Член 2, параграф 3
Член 20, втори параграф					Член 9
Член 21		Член 8			
Член 22		Член 8а			
Член 23		Член 9			
Член 24		Член 10			



Настояща директива	Директива 65/65/ЕИО	Директива 81/851/ЕИО	Директива 81/852/ЕИО	Директива 90/677/ЕИО	Директива 92/74/ЕИО
Член 25		Член 5б			
Член 26, параграфи 1 и 2		Член 12			
Член 26, параграф 3		Член 15, параграф 2			
Член 27, параграф 1		Член 14, параграф 1, първа алинея			
Член 27, параграф 2		Член 14, параграф 1, втора алинея			
Член 27, параграф 3		Член 14, параграф 2			
Член 27, параграфи 4 и 5		Член 14, параграфи 3 и 4			
Член 28		Член 15, параграф 1			
Член 29		Член 13			
Член 30		Член 11			
Член 31, параграф 1		Член 16, параграф 1			
Член 31, параграф 2		Член 16, параграф 2	Член 2		
Член 31, параграф 3		Член 16, параграф 3			
Член 32, параграф 1		Член 17, параграф 3			
Член 32, параграф 2		Член 17, параграф 1			
Член 32, параграф 3		Член 17, параграф 2			
Член 32, параграф 4		Член 17, параграф 4			
Член 33		Член 18			
Член 34		Член 19			
Член 35		Член 20			
Член 36		Член 21			
Член 37		Член 22, параграф 1			



Настояща директива	Директива 65/65/ЕИО	Директива 81/851/ЕИО	Директива 81/852/ЕИО	Директива 90/677/ЕИО	Директива 92/74/ЕИО
Член 38		Член 22, параграфи 2, 3 и 4			
Член 39		Член 23			
Член 40		Член 23а			
Член 41		Член 23б			
Член 42		Член 23в			
Член 43		Член 22, параграф 5			
Член 44		Член 24			
Член 45		Член 25			
Член 46		Член 26			
Член 47		Член 28, параграф 1			
Член 48		Член 28, параграф 2			
Член 49		Член 28, параграф 3			
Член 50		Член 27			
Член 51		Член 27а			
Член 52		Член 29			
Член 53		Член 31			
Член 54		Член 32			
Член 55, параграф 1		Член 30, параграф 1, първа и втора алинея			
Член 55, параграф 2		Член 30, параграф 1, трета алинея			
Член 55, параграф 3		Член 30, параграф 2			
Член 56		Член 33			
Член 57					Член 3

Настояща директива	Директива 65/65/ЕИО	Директива 81/851/ЕИО	Директива 81/852/ЕИО	Директива 90/677/ЕИО	Директива 92/74/ЕИО
Член 58, параграфи от 1 до 3		Член 43			
Член 58, параграф 4		Член 47			
Член 59, параграф 1		Член 44			
Член 59, параграф 2		Член 45			
Член 59, параграф 3		Член 47			
Член 60		Член 46			
Член 61, параграф 1		Член 48, първа алинея			
Член 61, параграф 2		Член 48, втора алинея			
Член 61, параграф 3		Член 48, трета алинея			
Член 62		Член 49, първа алинея			
Член 63		Член 50			
Член 64, параграф 1					Член 2, параграф 2
Член 64, параграф 2					Член 7, параграф 2
Член 65, параграф 1		Член 50а, параграф 1, първа и трета алинея			
Член 65, параграфи 2, 3 и 4		Член 50а, параграфи 2, 3 и 4			
Член 66		Член 50б			
Член 67		Член 4, параграф 3, трета алинея			
Член 68		Член 1, параграф 5			
Член 69		Член 50в			
Член 70		Член 4, параграф 5			
Член 71				Член 4	

Настояща директива	Директива 65/65/ЕИО	Директива 81/851/ЕИО	Директива 81/852/ЕИО	Директива 90/677/ЕИО	Директива 92/74/ЕИО
Член 72		Член 42д			
Член 73		Член 42а			
Член 74		Член 42в			
Член 75		Член 42 г.			
Член 76		Член 42е			
Член 77, параграф 1		Член 42ж			
Член 77, параграф 2		Член 42б			
Член 78		Член 42з			
Член 79		Член 42и			
Член 80, параграф 1		Член 34, първа и втора алинея			
Член 80, параграф 2				Член 3, параграф 1	
Член 80, параграф 3		Член 34, трета алинея			
Член 81, параграф 1		Член 35			
Член 81, параграф 2				Член 3, параграф 2	
Член 82				Член 3, параграф 3	
Член 83		Член 36			
Член 84		Член 37			
Член 85		Член 38			
Член 86					Член 4, първа алинея
Член 87		Член 38а			
Член 88			Член 2а		
Член 89		Член 42й	Член 2б		
Член 90		Член 39			



Настояща директива	Директива 65/65/ЕИО	Директива 81/851/ЕИО	Директива 81/852/ЕИО	Директива 90/677/ЕИО	Директива 92/74/ЕИО
Член 91		Член 42			
Член 92					Член 5
Член 93		Член 24а			
Член 94		Членове 40, 41 и 49, втора алинея			
Член 95		Член 4, параграф 2, втора алинея			
Член 96	—	—	—	—	—
Член 97	—	—	—	—	—
Член 98	—	—	—	—	—
Приложение I			Приложение		
Приложение II	—	—	—	—	—
Приложение III	—	—	—	—	—