

32001L0082

28.11.2001

ОФИЦИАЛЕН ВЕСТНИК НА ЕВРОПЕЙСКИТЕ ОБЩНОСТИ

L 311/1

**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 <sup>(1)</sup>,

в съответствие с процедурата, посочена в член 251 от Договора <sup>(2)</sup>,

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 <sup>(3)</sup>, 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 <sup>(4)</sup>, 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 <sup>(5)</sup>, и Директива 92/74/ЕИО на Съвета от 22 септември 1992 г., която разширява приложното поле на Директива 81/851/ЕИО за сближаване на законовите, подзаконовите и административните разпоредби относно ветеринарните лекарствени продукти, и която определя допълнителни разпоредби за хомеопатичните ветеринарни лекарствени продукти <sup>(6)</sup>, 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.
- (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 <sup>(7)</sup>, 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

<sup>(1)</sup> ОВ С 75, 15.3.2000 г., стр. 11.

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

<sup>(3)</sup> 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).

<sup>(4)</sup> 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).

<sup>(5)</sup> ОВ L 373, 31.12.1990 г., стр. 26.

<sup>(6)</sup> ОВ L 297, 13.10.1992 г., стр. 12.

<sup>(7)</sup> 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).

- 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 лекарствени 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 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 правомощия 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 балансираны 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 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, които 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 за 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.
- (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 <sup>(1)</sup>.
- (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 <sup>(2)</sup>.
- (37) Комисията следва да бъде оправомощена да приеме необходимите промени, за да приведе приложение I в съответствие с научно-техническия прогрес.

<sup>(1)</sup> ОВ L 184, 17.7.1999 г., стр. 23.

<sup>(2)</sup> 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).

(38) Настоящата директива не следва да засяга задълженията на държавите-членки относно сроковете за приемане на директивите, посочени в приложение II, част Б,

— от химически произход,  
например елементи, естествено срещани химически материали и химически продукти, получени чрез химическа промяна или синтез.

ПРИЕХА НАСТОЯЩАТА ДИРЕКТИВА:

ДЯЛ I

## ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Член I

По смисъла на настоящата директива, следните термини имат означават:

### 1. Регистриран лекарствен продукт:

Всеки предварително приготвен лекарствен продукт, пуснат на пазара под специално наименование и със специална опаковка.

### 2. Ветеринарен лекарствен продукт:

Всяка субстанция или комбинация от субстанции за лечение или предотвратяване на болест по животни.

Всяка субстанция или комбинация от субстанции, които могат да се прилагат на животни, с цел поставяне на медицинска диагноза или за възстановяване, коригиране или промяна на физиологични функции при животни, се счита за ветеринарен лекарствен продукт.

### 3. Предварително приготвен ветеринарен лекарствен продукт:

Всеки предварително приготвен ветеринарен лекарствен продукт, който не отговаря на определението за регистриран лекарствен продукт и който се продава във фармацевтична форма, която може да се използва без допълнителна обработка.

### 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,

### 5. Преликс 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.

### 8. Хомеопатичен ветеринарен лекарствен продукт:

Всеки ветеринарен лекарствен продукт, направен от продукти, субстанции или съставки, наречени хомеопатични шокове, съгласно хомеопатичната производствена процедура описана от Европейската фармакопея или, при липса на такава, от фармакопеите, официално използвани в държавите-членки.

Хомеопатичният ветеринарен лекарствен продукт може също да съдържа определен брой елементи.

### 9. Карентен период:

Периодът, необходим между последното назначение на ветеринарния лекарствен продукт на животни при нормални условия на употреба и производството на храни от тези животни, с цел да се гарантира, че тези храни не съдържат остатъчни количества, превишаващи максималните граници определени при прилагането на Регламент (ЕИО) № 2377/90.

### 10. Неблагоприятна реакция:

Реакция, която е вредна и неумишлена и която се проявява при дози, обикновено използвани при животни за профилактика, диагностика или лечение на заболяване или промяна на физиологична функция.

### 11. 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.

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.

18. *Агенция:*

Европейската агенция за оценка на лекарствени продукти, създадена с Регламент (ЕИО) № 2309/93.

19. *Риск за здравето на човека или животните или за околната среда:*

Всеки риск, свързан с качеството, безопасността и ефикасността на ветеринарен лекарствен продукт.

## ДЯЛ II

## ПРИЛОЖНО ПОЛЕ

## Член 2

Разпоредбите на настоящата директива се прилагат за ветеринарни лекарствени продукти, предназначени за пускане на пазара, наред с другото, във вид на лекарствени продукти, предварително приготвени ветеринарни лекарствени продукти или премикс за лечебни животински храни.

## Член 3

Настоящата директива не се прилага за:

1. Лечебни животински храни, както са определени в Директива 90/167/ЕИО на Съвета от 26 март 1990 г., относно определяне на условията, уреждащи приготвянето, пускането на пазара и употребата в Общността <sup>(1)</sup> на лечебни животински храни.

От друга страна, лечебни животински храни могат да се приготвят само от премикси, разрешени съгласно настоящата директива.

2. Неактивирани имунологични ветеринарни лекарствени продукти, които са произведени от патогени и антигени, получени от животно или животни от едно стопанство и се използват за лечение на това животно или животните от това стопанство в същата местност.
3. Всеки лекарствен продукт, приготвен в аптека, съгласно рецепта за отделно животно (обикновено известен като лекарствена формула по рецепта)
4. Всеки лекарствен продукт, приготвен в аптека, в съответствие с предписанията на фармакопеята и предназначен за директна доставка на крайния потребител (обикновено известен, като формула за продажба в аптеките).
5. Ветеринарни лекарствени продукти на базата на радиоактивни изотопи.
6. Всички добавки, обхванати от Директива 70/524/ЕИО на Съвета от 23 ноември 1970 г. относно добавките в храни <sup>(2)</sup>, когато са включени в храни за животни и в допълващи храни за животни, в съответствие с тази директива. Въпреки това държавите-членки могат, когато прилагат член 10, параграф 1, буква в) и параграф 2, да вземат под внимание лекарствените продукти, посочени в точки 3 и 4 от първия параграф.

Държавите-членки, когато прилагат член 10, параграф 1, буква в) и параграф 2, могат да вземат под внимание лекарствените продукти, посочени в точки 3 и 4 на първия параграф.

## 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.

<sup>(1)</sup> ОВ L 92, 7.4.1990 г., стр. 42.

<sup>(2)</sup> ОВ L 270, 14.12.1970 г., стр. 1. Директива, последно изменена с Регламент (ЕО) № 45/1999 на Комисията (ОВ L 6, 12.1.1999 г., стр. 3).

2. Държавите-членки могат да предвидят изключения на тяхна територия по отношение на ветеринарни лекарствени продукти, предназначени единствено за аквариумни риби, птици в клетки, пощенски гълъби, терариумни животни и малки гризачи от разпоредбите на членове 5, 7 и 8, при условие че такива продукти не съдържат субстанции, употребата на които изисква ветеринарен контрол и че са взети всички възможни мерки за предотвратяване на неразрешена употреба на продуктите за други животни.

### ДЯЛ III

## ПУСКАНЕ НА ПАЗАРА

### ГЛАВА I

#### Разрешително за пускане на пазара

##### Член 5

Ветеринарен лекарствен продукт не може да бъде пуснат на пазара в държава-членка, ако не е издадено разрешително за пускане на пазара от компетентните органи на тази държава-членка в съответствие с настоящата директива или разрешително за пускане на пазара, издадено в съответствие с Регламент (ЕИО) № 2309/92.

##### Член 6

За да може ветеринарен лекарствен продукт да подлежи на разрешително за пускане на пазара с цел предписването му на животни, използвани за производство на храни, активните субстанции, които съдържа, трябва да са посочени в приложения I, II или III към Регламент (ЕИО) № 2377/90.

##### 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.

##### Член 8

В случай на сериозно епидемично заболяване, държавите-членки могат временно да позволят използването на имунологични ветеринарни лекарствени продукти, без разрешително за пускане на пазара, при липса на подходящ лекарствен продукт и след информиране на Комисията за подробните условия за употреба.

##### 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.

### Член 10

1. Когато няма разрешен лекарствен продукт за определено заболяване, държавата-членка може по изключение, специално, за да предотврати причиняването на неприемливо страдание на съответните животни, да позволи предписването от ветеринарен лекар или на негов/а пряка лична отговорност, на животно или на малък брой животни, от определено стопанство, на:

- а) ветеринарен лекарствен продукт, разрешен в съответната държава-членка, съгласно настоящата директива или съгласно Регламент (ЕИО) № 2309/93, за употреба при други видове животни, или при други условия за същия вид животни; или
- б) ако няма такъв продукт, както е посочено в буква а), на лекарствен продукт, разрешен за употреба от хора в държавата-членка, съгласно Директива 2001/83/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 6 ноември 2001 г. относно Кодекса на Общността за лекарствени продукти за употреба от човека <sup>(1)</sup> или съгласно Регламент (ЕИО) № 2309/93; или
- в) ако няма такъв продукт, както е посочено в буква б) и в границите на закона на съответната държава-членка, на ветеринарен лекарствен продукт, приготвен непосредствено преди употреба от лице, упълномощено да извършва това съгласно националното законодателство, в съответствие с условията на ветеринарното предписание.

За целите на настоящия параграф, изрази „животно или малък брой животни от определено стопанство“, също включва домашни любимци, и се тълкува по-гъвкаво за дребни или екзотични животински видове, от които не се произвежда храна.

2. Разпоредбите на параграф 1 се прилагат, при условие че лекарственият продукт, когато се предписва на животно, произвеждащо храна, съдържа само субстанции, които се намират във ветеринарен лекарствен продукт, разрешен за такива животни, в съответната държава-членка и в случай на животни, произвеждащи храна, отговорният ветеринарен лекар определя подходящ карентен период.

Освен ако използваният лекарствен продукт няма карентен период за съответните видове, определеният карентен период не трябва да бъде по-кратък от:

7 дни	яйца,
7 дни	мляко,
28 дни	месо от домашни птици и бозайници включително мазнина и карангия,
500 декомпозиционни дни	месо от риба.

<sup>(1)</sup> ОВ L 311, 28.11.2001 г., стр. 67.

За хомеопатичните ветеринарни лекарствени продукти, в които нивото на активните елементи е равно или по-малко от едно на милион, карентният период, посочен в първата и втората алинеи, е нула.

#### Член 11

Когато ветеринарен лекар прилага разпоредбите на член 10, той води регистър със съответната информация като датата на преглед на животните, данни за собственика, броя на лекуваните животни, диагнозата, предписаните лекарствени продукти, предписаните дози, продължителността на лечението и препоръчаните карентни периоди, и съхранява тази документация за проверка от компетентните органи в продължение на най-малко три години. Това изискване може да бъде разширено от държавата-членка за животни, непроизвеждащи храна.

#### Член 12

1. С цел получаване на разрешително за пускане на пазара на ветеринарен лекарствен продукт, различно от такова, съгласно процедурата, установена от Регламент (ЕИО) № 2309/93, се подава заявление до компетентните органи в съответната държава-членка.

2. Разрешително за пускане на пазара се издава само на кандидат, установен в Общността.

3. Съгласно приложение I, следните данни и документи следва да се приложат към заявлението:

- a) име или търговско наименование и постоянен адрес или седалище на дейността на лицето, отговорно за пускането на продукта на пазара и, при необходимост, на производителя или участващите производители и на местата на производство;
- b) наименование на ветеринарния лекарствен продукт (търговско наименование, непатентно наименование, с или без търговска марка, или име на производителя или научното наименование или формула, със или без търговска марка, или името на производителя);
- в) качествени и количествени данни за всички съставки на ветеринарния лекарствен продукт, като се използва възприетата терминология, а не емпирични химически формули и предоставяне на международното непатентно наименование, препоръчано от Световната здравна организация, когато такова наименование съществува;
- г) описание на метода на производство;
- д) терапевтични показания, противопоказания и нежелани реакции;
- е) дозировка за различните видове животни, за които е предназначен ветеринарния лекарствен продукт, неговата фармацевтична форма, метод и начин на взимане и предложен срок на годност;

ж) ако е необходимо, обяснение за предпазните мерки и мерките за безопасност, които трябва да бъдат взети при съхранението на продукта, когато се предписва на животни и когато се изхвърлят отпадъците от него, заедно с индикация за потенциални рискове, които лекарствения продукт може да създаде за околната среда и здравето на хората, животните или растенията;

з) индикация за карентния период. Ако е необходимо, кандидатът предлага и обосновава приемливо ниво за остатъчните количества, което може да се допусне в хранителните продукти без риск за потребителя, заедно с рутинни методи за анализ, които могат да бъдат използвани от компетентните органи за откриване на остатъчни количества;

и) описание на контролните методи за изпитване, използвани от производителя (качествен и количествен анализ на съставките и на крайния продукт, специални изпитвания, например изпитване за стерилност, изпитване за наличие на пирогени, за наличие на тежки метали, изпитване за стабилност, биологично изпитване и изпитване за токсичност, изпитвания за междинните продукти);

й) резултати от:

— физико-химични, биологични или микробиологични изпитвания,

— токсикологични и фармакологични изпитвания,

— клинични изпитвания.

к) резюме, в съответствие с член 14, на характеристиките на продукта, една или повече мостри или модели на търговския вид на ветеринарния лекарствен продукт, заедно с листовката;

л) документ, показващ че производителят има право в своята страна да произвежда ветеринарни лекарствени продукти;

м) копия от разрешителни за пускане на пазара, получени в друга държава-членка или в трета страна, за съответния ветеринарен лекарствен продукт, заедно със списък на държавите-членки, в които заявление за разрешително, подадено съгласно настоящата директива, е в процес на разглеждане. Копия от обобщената информация на характеристиките на продукта, предложени от кандидата, в съответствие с член 14 или одобрени от компетентните органи на държавата-членка, в съответствие с член 25 и копия на предложената листовка, подробности за решение да бъде отказано разрешително в Общността или в трета страна и причините за това решение.

Тази информация се актуализира редовно;

н) в случай на лекарствени продукти, съдържащи нови активни субстанции, които не са посочени в приложения I, II или III към Регламент (ЕИО) № 2377/90, копие на документите, предадени на Комисията, съгласно приложение V към този регламент.

## Член 13

1. Без да се засяга буква й) на член 12, параграф 3, и без да се засяга Закона за закрила на индустриалната и търговска собственост:

а) от кандидата не се изисква да предостави резултатите от токсикологичните и фармакологичните изпитвания и клиничните изпитвания, ако може да докаже, че:

i) ветеринарният лекарствен продукт е в същността си подобен на лекарствен продукт, разрешен в държавата-членка, заинтересована от заявлението, и че притежателят на разрешителното за пускане на пазара се е съгласил токсикологичните, фармакологичните и/или клиничните данни, съдържащи се в досието на оригиналния ветеринарен лекарствен продукт, да бъдат използвани с цел разглеждане на въпросното заявление; или

ii) съставката или съставките на ветеринарния лекарствен продукт имат добре установена лечебна употреба, с призната ефикасност и приемливо ниво на безопасност, чрез подробно позоваване на научната литература; или

iii) ветеринарният лекарствен продукт е в същността си подобен на лекарствен продукт, разрешен в Общността, в съответствие с действащите разпоредби на Общността, от не по-малко от шест години и се предлага на пазара в държавата-членка, за която се отнася заявлението; този период се удължава на 10 години, в случай на високотехнологични лекарствени продукти, които са разрешени, в съответствие с процедурата, установена в член 2, параграф 5 от Директива 87/22/ЕИО на Съвета<sup>(1)</sup>. Освен това, държава-членка може също да удължи този период на 10 години, чрез решение, обхващащо всички лекарствени продукти, предлагани на пазара на нейна територия, когато тя счита това за необходимо в интерес на общественото здраве. Държавите-членки могат да не прилагат шестгодишния период след датата на изтичане на патента, защитаващ оригиналния лекарствен продукт;

б) в случай на нови ветеринарни лекарствени продукти, съдържащи известни съставки, досега неизползвани в комбинация за терапевтични цели, резултатите от токсикологичните и фармакологичните изпитвания и от клиничните опити, свързани с тази комбинация, трябва да бъдат предоставени, но не е необходимо да се предоставя съответна документация за всяка отделна съставка.

2. Приложение I се прилага по подобен начин, когато съгласно буква а), точка ii) от параграф 1, се представят справки от публикувани данни.

## Член 14

Резюмето на характеристиките на продукта трябва да съдържа следната информация:

1. Наименование на ветеринарните лекарствени продукти;

2. Качествена и количествен състав на активните субстанции и съставките на ексципиента, чието познаване е важно за правилното предписване на лекарствения продукт; използват се международните непатентни наименования, препоръчани от Световната здравна организация, когато такива наименования съществуват, или при липса на такива, обичайните непатентни наименования или химическо описание;

3. Фармацевтична форма;

4. Фармакологични свойства и, доколкото подобна информация е полезна за терапевтичните цели, фармакокинетични данни;

5. Клинични данни;

5.1 прицелни видове,

5.2 указания за употреба, като се определят целевите видове,

5.3 противопоказания,

5.4 нежелани ефекти (честота и сериозност),

5.5 специални предпазни мерки при употреба,

5.6 употреба при бременност и кърмене,

5.7 взаимодействие с други медикаменти и други форми на взаимодействие,

5.8 позология и режим на предписване,

5.9 свръхдоза (симптоми, процедури при спешност, антидот) (при необходимост),

5.10 специални предупреждения за всеки вид, за който е предназначен,

5.11 карентни периоди,

5.12 специални предпазни мерки, които трябва да се вземат от лицето, предписващо лекарствения продукт на животни;

6. Фармацевтични данни:

6.1 основни несъвместимости,

6.2 срок на годност, при необходимост след допълнителна обработка на лекарствения продукт или когато опаковката е отворена за първи път,

6.3 специални предпазни мерки при съхранение,

6.4 естество и съдържание на опаковката,

6.5 специални предпазни мерки при изхвърляне на неизползван лекарствен продукт или ненужни материали, ако има такива;

7. Име или търговски име и адрес или регистрирано място на дейност на притежателя на разрешително.

<sup>(1)</sup> ОВ L 15, 17.1.1987 г., стр. 38. Директива, отменена с Директива 93/41/ЕИО (ОВ L 214, 24.8.1993 г., стр. 40).



## Член 15

1. Държавите-членки предприемат всички необходими мерки, за да осигурят, че документите и данните, изброени в член 12, алинея 3, букви и), й), к) и член 13, параграф 1, са изготвени от експерти с необходимите технически или професионални квалификации, преди да бъдат представени на компетентните органи.

Тези документи и данни се подписват от съответните експерти.

2. Според конкретната им квалификация, ролята на експертите е:

а) да извършват дейност, която попада в тяхната специфична дисциплина (анализ, фармакология и подобни експериментални науки, клинични опити) и да описват обективно получените резултати, количествено и качествено;

б) да описват своите констатации, съгласно приложение I, и по-специално да посочват:

i) за лаборанти, дали лекарствения продукт отговаря на обявения състав, предоставяйки аргументи за контролните методи на изпитване, които производителят следва да използва;

ii) за фармаколози и подходящо квалифицирани специалисти:

— токсичност на лекарствения продукт и наблюдаваните фармакологични свойства,

— дали, след предписване на ветеринарния лекарствен продукт при нормални условия на употреба и съблюдаване на препоръчания карентен период, храните, получени от лекуваните животни, съдържат остатъчни количества, които биха създали риск за здравето на потребителя;

iii) за клинични лекари, дали са открили при животните, лекувани с лекарствения продукт, ефекти, съответстващи на информацията, предоставена от производителя, съгласно членове 12 и 13, алинея 1, дали лекарственият продукт се понася добре, каква дозировка препоръчват и какви са противопоказанията и нежелателните реакции, ако има такива;

в) да обоснове използването на справките за публикувани данни, посочени в буква а), точка ii) от член 13, параграф 1.

3. Подробните доклади на експертите представляват част от документацията, която кандидатът представя на компетентните органи. Кратка автобиография на експерта се прилага към всеки доклад.

## ГЛАВА 2

**Специални разпоредби, приложими към хомеопатични ветеринарни лекарствени продукти**

## Член 16

1. Държавите-членки гарантират, че хомеопатичните ветеринарни лекарствени продукти, произвеждани и пуснати на пазара в Общността, са регистрирани или разрешени съгласно разпоредбите на член 17, параграф 1 и 2, членове 18 и 19. Всяка държава-членка взема под внимание регистрациите и разрешенията, издадени преди това от друга държава-членка.

2. Държава-членка може да се въздържа от установяване на специална, опростена процедура за регистрация на хомеопатичните ветеринарни лекарствени продукти, посочени в член 17, параграфи 1 и 2. Държава-членка, прилагаща настоящата разпоредба, съответно уведомява Комисията. Съответната държава-членка, най-късно до 31 декември 1995 г., разрешава употребата на нейна територия на хомеопатични ветеринарни лекарствени продукти, регистрирани от друга държава-членка, съгласно член 17, параграфи 1 и 2 и член 18.

## Член 17

1. Само хомеопатични ветеринарни лекарствени продукти, които отговарят на всички следващи условия, могат да подлежат на разрешително по специална, опростена процедура за регистрация:

— те са предназначени за домашни любимци или екзотични видове, от които не произвеждат храна,

— те се предписват по начин, описан в *Европейската фармакопея* или, ако няма такъв, във фармакопеята, използвана официално в държавите-членки,

— няма специфични терапевтични индикации, обозначени на етикета на ветеринарния лекарствен продукт или в някаква съответна информация,

— има достатъчна степен на разреждане, за да гарантира безопасността на лекарствения продукт; по-специално, лекарственият продукт не може да съдържа повече от една част на 10 000 от тинктурата-майка, нито повече от 1/100-на от най-малката доза, използвана в алопатията, с оглед на активни елементи, чието присъствие в алопатичен лекарствен продукт води до задължението да се представи ветеринарна рецепта.

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

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.

3. Доказателство за терапевтичен ефект не се изисква за хомеопатични ветеринарни лекарствени продукти, регистрирани в съответствие с параграф 1 на настоящия член или, по целесъобразност, допуснати в съответствие член 16, параграф 2.

#### Член 18

Специално, опростено заявление за регистрация може да се отнася за серия лекарствени продукти, получени от един и същ хомеопатичен шок или шокове. 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 шок или шокове, заедно с информация за различните начини на взимане, фармацевтичната форма и степента на разреждане, които трябва да се регистрират,
- досие, описващо как хомеопатичният шок или шокове 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,
- досие за производство и контрол за всяка фармацевтична форма и описание на метода на разреждане и усилване,
- разрешително за производство на съответните лекарствени продукти,
- копия от регистрации или разрешения, получени за същите лекарствени продукти в други държави-членки,
- една или повече мостри или модели на външната опаковка и непосредствената опаковка на лекарствения продукт за регистрация,
- данни за стабилността на лекарствения продукт.

#### Член 19

1. Хомеопатични ветеринарни лекарствени продукти, различни от тези, посочени в член 17, параграф 1, се разрешават в съответствие с разпоредбите на членове 12 и 15 и глава 3.

2. Държава-членка може да въведе или поддържа на своя територия специфични правила за фармакологичните и токсикологичните изпитвания и клиничните опити на хомеопатични ветеринарни лекарствени продукти, предназначени за домашни любимци и екзотични видове, от не произвеждат храна, различни от тези, посочени в член 17, параграф 1, съгласно принципите и характеристиките на хомеопатията, практикувана в тази държава-членка.

В този случай, държавата-членка уведомява Комисията за специалните действащи правила.

#### 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

#### Член 21

1. Държавите-членки предприемат всички необходими мерки, за да гарантират, че процедурата по издаване на разрешително за пускане на пазара на ветеринарен лекарствен продукт, е приключена в рамките на 210 дена от подаването на валидно заявление.

2. Когато държава-членка установи, че подаденото заявление за разрешително, вече е в процес на активно разглеждане в друга държава-членка, за същия ветеринарен лекарствен продукт, съответната държава-членка може да реши да преустанови подробното разглеждане на заявлението, с цел изчакване на доклада за оценката, изготвен от другата държава-членка, в съответствие с член 25, параграф 4.

Съответната държава-членка информира другата държава-членка и кандидата за своето решение да преустанови подробното разглеждане на заявлението. Веднага след приключване на разглеждането на заявлението и вземане на решение, другата държава-членка изпраща копие от своя доклад за оценка на съответната държава-членка.

#### Член 22

Когато държава-членка е информирана в съответствие с член 12, параграф 3, буква м), че друга държава-членка е разрешила ветеринарен лекарствен продукт, който е обект на заявление за разрешително в първата държава-членка, тази държава-членка моли властите на държавата-членка, която е дала разрешителното, да ѝ изпратят доклада за оценка, посочен в член 25, параграф 4.

В срок от 90 дни от получаване на доклада за оценка, съответната държава-членка признава решението на първата държава-членка и резюмето на характеристиките на продукта, одобрени от нея, или ако прецени, че има основания да се предполага, че разрешителното на въпросния ветеринарен лекарствен продукт може да доведе до рискове за здравето на хората или животните или такива, свързани с околната среда, тя прилага процедурите, установени в членове от 33 до 38.

#### Член 23

За да разгледат заявление, подадено съгласно членове 12 и 13, параграф 1, компетентните органи на държавите-членки:

1. проверяват дали документацията, приложена в подкрепа на заявлението, е в съответствие с член 12 и член 13, параграф 1, и въз основа на докладите, изготвени от експертите, съгласно член 15, параграфи 2 и 3, установяват дали са изпълнени условията за издаване на разрешително за търговия;
2. могат да изпратят лекарствения продукт, неговите суровини, и ако е необходимо междинните продукти или други съставни материали, за изпитване от държавна лаборатория или от лаборатория, предназначена за тази цел, за да гарантират, че методите за изпитване, използвани от производителя и описани в документите към заявлението, в съответствие с член 12, параграф 3, буква и), са задоволителни;
3. може, при необходимост, да се изиска от кандидата да предостави допълнителна информация що се отнася до точките, изброени в член 12 и член 13, параграф 1. Когато компетентните органи предприемат това, сроковете, определени в член 21 се прекратяват, докато изисканите допълнителни данни, бъдат предоставени. По същия начин, тези срокове се прекратяват за всякакъв период, който може да се даде на кандидата, за да предостави устни или писмени обяснения;
4. може да изиска кандидата да предостави субстанции, в необходимите количества, за да се провери аналитичния метод за откриване, предложен от кандидата, в съответствие с член 12, параграф 3, буква з), и да се приложи като част от рутинните проверки по откриване наличието на остатъчни количества от съответните ветеринарните лекарствени продукти.

#### 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.

#### Член 25

1. Когато разрешителното за пускане на пазара е издадено, компетентните органи на съответната държава-членка информират притежателя, за резюмето на характеристиките на продукта, както е утвърдено от тях.

2. Компетентните органи предприемат всички необходими мерки, за да осигурят, че информацията, дадена в резюмето, отговаря на тази, приета при издаването на разрешителното за пускане на пазара или в последствие.

3. Компетентните органи изпращат на Агенцията копие от разрешителното, заедно с резюмето на характеристиките на продукта.

4. Компетентните органи изготвят доклад за оценка и коментари за досието, по отношение на резултатите на аналитичните и фармакотоксикологични изпитвания и на клиничните опити, направени със съответния ветеринарен лекарствен продукт. Докладът за оценка се актуализира, когато има нова информация от значение за оценката на качеството, безопасността или ефикасността на съответния ветеринарен лекарствен продукт.

#### Член 26

1. Разрешителното за пускане на пазара може да изисква притежателя да отбележи върху опаковката и/или върху външната опаковка и листовката, когато последната е необходима, други данни, важни за безопасността или опазване на здравето, включително специални предпазни мерки, свързани с употребата и други предупреждения, в резултат от клиничните и фармакологичните опити, предписани в член 12, параграф 3, буква й) и член 13, параграф 1, или от опит, придобит от употребата на ветеринарния лекарствен продукт, след пускането му на пазара.

2. Разрешителното може също да изиска включването на белязана субстанция във ветеринарния лекарствен продукт.

3. При изключителни обстоятелства, и след консултация с кандидата, разрешително може да се издадено на базата на определени задължения, и годишен преглед, включващ:

- провеждане на допълнителни изследвания след издаването на разрешителното,
- известяване за нежелани реакции от ветеринарния лекарствен продукт.

Тези извънредни решения могат да бъдат приети единствено по обективни и доказуеми причини.

#### 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.

2. При молба от компетентните органи, притежателят на разрешително за пускане на пазара също проверява аналитичните методи за откриване, предвидени в член 12, параграф 3, буква з), и предлага промени, които могат да са необходими, за да се отчете научния и технически прогрес.

3. Притежателят на разрешително за пускане на пазара, незабавно информира компетентните органи за нова информация, която би могла да доведе до промяна на данните и документите, посочени в член 12 и член 13, параграф 1, или на одобреното резюме на характеристиките на продукта. По-специално той незабавно информира компетентните органи за забрана или ограничение, наложено от компетентните органи в държава, в която ветеринарния лекарствен продукт се предлага на пазара и за сериозен неблагоприятен ефект, който се е проявил при животни или хора.

4. От притежателя на разрешително за пускане на пазара се изисква да събира данни за всички нежелани реакции, наблюдавани при животни или хора. Тези данни се съхраняват поне пет години и се предоставят на компетентните органи при поискване.

5. Притежателят на разрешително за пускане на пазара незабавно информира компетентните органи, с оглед на разрешително, за всяка промяна, която той предлага да направи в данните и документите, посочени в членове 12 и 13, параграф 1.

#### Член 28

Разрешителното е валидно за пет години и се подновява на всеки пет години, при молба от притежателя, подадена поне три месеца преди датата на изтичане и след разглеждане на досие, актуализиращо представената преди това информацията.

#### Член 29

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

#### Член 30

Разрешително за пускане на пазара не се издава, ако проверката на документите и данните, изброени в член 12 и член 13, параграф 1, установи че:

- а) ветеринарния лекарствен продукт е вреден при условията на употреба, посочени при подаването на заявление за разрешително; или
- б) няма терапевтичен ефект или кандидатът не е предоставил необходимите доказателства за такъв ефект, що се отнася до видовете животни, които следва да се лекуват; или
- в) неговият качествен или количествен състав не е както е обявено; или

г) препоръчаният от кандидата карентен период не е достатъчно дълъг, за да гарантира, че храните, получени от лекуваното животно не съдържат остатъчни количества, които биха представлявали риск за здравето на потребителя, или е недостатъчно обоснован; или

д) ветеринарния лекарствен продукт е предложен за продажба за употреба, забранена от друга разпоредба на Общността.

До установяване на правила на Общността, компетентните органи могат да отказват издаване на разрешително за ветеринарен лекарствен продукт, когато подобно действие е необходимо за опазване на общественото здраве, здравето на потребителя или на животното.

Разрешително също така не се издава, ако представените на компетентните органи документи към заявлението, не са в съответствие с член 12, член 13, параграф 1 и член 15.

### ГЛАВА 4

#### Взаимно признаване на разрешения

##### Член 31

1. За да улесни вземането на общи решения от държавите-членки за разрешително на ветеринарни лекарствени продукти на базата на научни критерии за качество, безопасност и ефикасност, и да постигне по този начин свободно движение на ветеринарни лекарствени продукти в Общността, се създава Комитет по ветеринарните лекарствени продукти, наричан по-нататък „Комитет“. Комитетът е част от Агенцията.

2. В допълнение към другите отговорности, възложени му съгласно правото на Общността, Комитетът проучва всеки въпрос, свързан с издаване, изменение, преустановяване или отнемане на разрешително за пускане на пазара, подадено до него, в съответствие с разпоредбите на настоящата директива. Той също проверява всички въпроси, свързани с изпитванията на ветеринарни лекарствени продукти.

3. Комитетът приема свой процедурен правилник.

##### Член 32

1. Преди подаване на заявление за взаимно признаване на разрешително за пускане на пазара, притежателят на разрешителното информира държавата-членка, издала разрешителното, на което се основава заявлението (наричана по-нататък „референтната държава-членка“), че ще подаде заявление, в съответствие с настоящата директива и я уведомява за всички допълнения към първоначалното досие; тази държава-членка може да изиска кандидата да ѝ предостави всички данни и документи, необходими за да ѝ позволят да провери, че подадените досиета са еднакви.

В допълнение, притежателят на разрешителното изисква референтната държава-членка, която е издала първоначалното разрешително, да изготви доклад за оценка във връзка със съответния

ветеринарен лекарствен продукт, или, ако е необходимо, да го актуализира. Държавата-членка го изготвя в срок от 90 дни от получаването на молбата.

По същото време, когато заявлението е подадено съгласно параграф 2, референтната държава-членка, която е издала първоначалното разрешително, изпраща доклада за оценка до държавата-членка или държавите-членки, заинтересувани от заявлението.

2. За да получи признаване, съгласно процедурата, предвидена в настоящата глава, в една или повече държави-членки, на разрешително за пускане на пазара, издадено от държава-членка, притежателят на разрешителното подава заявление до компетентния орган на съответната държава-членка или държавите-членки, придружена с информацията и данните, посочени в член 12, член 13, параграф 1, членове 14 и 25. Той доказва, че досието е идентично с това, прието от референтната държава-членка, или посочва всички добавки или изменения, които може да съдържа. В последния случай, той удостоверява, че резюмето на характеристиките на продукта, предложено от него съгласно член 14, е идентично с това, прието от референтната държава-членка съгласно член 25. Нещо повече, той трябва да удостовери, че всички досиета, регистрирани като част от тази процедура, са идентични.

3. Притежателят на разрешително за пускане на пазара предава заявлението до Агенцията, информира я за съответните държави-членки и за датите на подаване на заявление и изпраща копие от разрешителното, издадено от референтната държава-членка. Той също така изпраща на Агенцията копия от всяко друго разрешително, което може да е издадено от друга държава-членка, отнасящо се до съответния ветеринарен лекарствен продукт, и отбелязва дали някакво заявление за разрешително се разглежда в момента в някоя държава-членка.

4. С изключение при извънреден случай, предвиден в член 33, параграф 1, всяка държава-членка признава разрешителното за пускане на пазара, издадено от референтната държава-членка, в рамките на 90 дена от получаването на заявлението и доклада за оценка. Тя информира референтната държава-членка, другите държави-членки, заинтересовани от заявлението, Агенцията и притежателя на разрешителното за пускането на продукта на пазара.

#### Член 33

1. Когато държава-членка счита, че съществуват основания да се предполага, че разрешителното за пускане на пазара за съответен ветеринарен лекарствен продукт може да доведе до риск за здравето на човека или здравето на животните или на околната среда, тя информира незабавно кандидата, референтната държава-членка, всички други държави-членки, заинтересовани от заявлението, и Агенцията. Държавата-членка мотивира подробно своите основания и посочва какви действия могат да бъдат необходими, за да се коригира всеки недостатък на заявлението.

2. Заинтересованите държави-членки полагат всички възможни усилия, за да постигнат съгласие за действието, което трябва да се предприеме относно заявлението. Те дават възможност на

кандидата да изрази своята гледна точка в устен или писмен вид. Обаче, ако държавите-членки не са постигнали съгласие в на срока, посочен в член 32, параграф 4, те незабавно отнасят въпроса към Агенцията, за отнасяне до Комитета, за прилагане на процедурата, предвидена в член 36.

3. В рамките на срока, посочен в член 32, параграф 4, заинтересованите държави-членки предоставят на Комитета подробно описание на въпросите, по които не са могли да постигнат съгласие и причините за тяхното разногласие. На кандидата се предоставя копие от тази информация.

4. Веднага след като е информиран, че въпросът е бил отнесен до Комисията, кандидатът незабавно изпраща на Комисията копие от информацията и данните, посочени в член 32, параграф 2.

#### Член 34

Ако са подадени няколко заявления, в съответствие с членове 12, 13, параграф 1 и 14, за разрешително за пускане на пазара на определен ветеринарен лекарствен продукт и държавите-членки са взели различни решения относно разрешението на този ветеринарен лекарствен продукт, или временно прекратяване или отнемане на това разрешително, държава-членка, или Комисията, или притежателят на разрешителното за пускане на пазара, могат да отнесат въпроса до Комитета за прилагане на процедурата, предвидена в член 36.

Съответната държава-членка, притежателят на разрешително за пускане на пазара или Комисията ясно определят въпроса, който е отнесен за разглеждане до Комитета и, ако е подходящо, информира горепосочения притежател за това.

Държавите-членки и притежателят на разрешително за пускане на пазара изпращат на Комитета цялата налична информация, свързана с обсъждания въпрос.

#### Член 35

Държавите-членки или Комисията или кандидатът или притежателят на разрешително за пускане на пазара могат, в определени случаи, когато са засегнати интересите на Общността, да отнесат въпроса до Комитета за прилагане на процедурата, предвидена в член 36, преди да се вземе решение относно заявлението за разрешително за пускане на пазара или временно прекратяване или отнемането на разрешително, или всякакви други промени на условията за разрешително за пускане на пазара, което е необходимо, по-специално, за да отчете информацията, събрана в съответствие с дял VII.

Съответната държава-членка или Комисията ясно определят въпроса, който се отнася за разглеждане до Комитета и информират притежателя на разрешителното за пускане на пазара.

Държавите-членки и притежателят изпращат на Комитета цялата налична информация, свързана с обсъждания въпрос.

## Член 36

1. Когато се прави позоваване на процедурата, описана в настоящия член, Комитетът разглежда обсъждания въпрос и представя аргументирано становище в срок от 90 дни от датата, на която въпросът е бил отнесен до него.

От друга страна, при случаи, представени на Комитета в съответствие с членове 34 и 35, този период може да бъде удължен с 90 дни.

При спешност, по предложение на своя председател, Комитетът може да се съгласи да се съкрати крайния срок.

2. За да разгледа въпроса, Комитетът може да определи един от своите членове да действа като докладчик. Комитетът може също да определи индивидуални експерти, за да го съветват по определени въпроси. При определянето на експерти, Комитетът определя техните задължения и поставя срок за изпълнението им.

3. В случаите, посочени в членове 33 и 34, преди да обяви становището си, Комитетът предоставя на притежателя на разрешително за пускане на пазара възможност да представи писмени или устни обяснения.

В случая, посочен в член 35, притежателят на разрешително за пускане на пазара може да бъде помолен да изложи позицията си устно или писмено.

Ако прецени че е подходящо, Комитетът може да покани друго лице да предостави пред него информация, свързана с въпроса.

Комитетът може да прекрати срока, посочен в параграф 1, за да позволи на притежателя на разрешително за пускане на пазара да подготви обясненията.

4. Агенцията незабавно информира притежателя на разрешително за пускане на пазара, когато становището на Комитета е, че:

— заявлението не отговаря на критериите за разрешително, или

— резюмето на характеристиките на продукта, предложени от кандидата, съгласно член 14, следва да бъде изменено и допълнено, или

— разрешително, следва да се издаде при определени условия, с оглед на положения, считани за важни за безопасната и ефективна употреба на ветеринарен лекарствен продукт, включително фармакологична бдителност, или

— разрешителното за пускане на пазара следва да се прекрати временно, измени или прекрати.

В 15 дневен срок след получаване на становището, притежателят може да уведоми Агенцията в писмен вид за намерението си да обжалва. В този случай, той трябва да изпрати на Агенцията

подробните основания за обжалването в срок от 60 дни от получаване на становището. В срок от 60 дни от получаване на основанията за обжалване, Комитетът преценява дали неговото становище следва да се преразгледа, и заключенията, направени по жалбата, се прилагат към доклада за оценка, посочен в параграф 5.

5. В срок от 30 дни след приемането Агенцията изпраща окончателното становище на Комитета, държавите-членки, Комисията и притежателя на разрешително за пускане на пазара, заедно с доклад, описващ оценката за ветеринарния лекарствен продукт и основанията за своите заключения.

В случай на становище в полза на издаването или запазването на разрешителното за пускане на съответния ветеринарен лекарствен продукт на пазара, следните документи се прилагат към становището:

а) проекторезюме на характеристиките на продукта, както е посочено в член 14; когато е необходимо, това отразява разликите във ветеринарните условия в държавите-членки;

б) всякакви условия, влияещи на разрешителното по смисъла на параграф 4.

## Член 37

В 30-дневен срок от получаване на становището, Комисията изготвя проект на решение, което следва да се приеме по отношение на заявлението, като се отчита правото на Общността.

В случай на проекторешение, което предвижда издаване на разрешително за пускане на пазара, документите, посочени в член 36, параграф 5, параграф 2, букви а) и б) се изменят.

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

Проекторешението се изпраща до държавите-членки и до кандидата.

## Член 38

1. Окончателното решение за заявлението се приема съгласно процедурата, предвидена в член 89, параграф 2.

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,

- на всяка държава-членка е позволено поне 28 дена да изпраща писмени становища относно проекторешението на Комисията,
- всяка държава-членка може писмено да изиска, проекторешението да бъде обсъдено от Постоянния комитет, като даде изложи мотивите си.

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

3. Решението, посочено в параграф 1, се адресира до заинтересованите от въпроса държави-членки и се съобщава на притежателя на разрешителното за пускане на пазара. Държавите-членки издават или отнемат разрешително за пускане на пазара, или променят условията на разрешителното за пускане на пазара, за да се спази решението в срок от 30 дни от уведомяването му. Те уведомяват за това Комисията и Агенцията.

#### 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.

Тези мерки включват система за уведомяване или административни процедури относно по-маловажни промени и определят точно концепцията за „по-маловажна промяна“.

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 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 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.

#### 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.

2. До 1 януари 2001 г. Комисията публикува подробен преглед на действието на процедурите, предвидени в настоящата глава и предлага изменения и допълнения, които могат да са необходими за подобряване на тези процедури.

Съгласно условията, предвидени в Договора, Съветът взема решение по предложението на Комисията в срок от една година от представянето му.

#### Член 43

Разпоредбите на членове 31 до 38 не се прилагат за хомеопатичните ветеринарни лекарствени продукти, посочени в член 19, параграф 2.

#### 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.

#### 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 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;
- е) спазва принципите и препоръките за добра производствена практика на лекарствени продукти, установена от правото на Общността;
- 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.

#### 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.

#### 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

1. Държавите-членки гарантират, че квалифицираното лице, посочено в член 52, отговаря на минималните изисквания за квалификация, установени в параграфи 2 и 3.

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.

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, удостоверението 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,
- фармакогносия (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

1. Лицето, ангажирано в държава-членка с дейностите на лицето, посочено в член 52, в деня, в който Директива 81/851/ЕИО влиза

в сила, без да спазва разпоредбите на член 53 отговаря на изискванията да продължи да бъде ангажирано с тези дейности в съответната държава.

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, и 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;
- б) за ветеринарни лекарствени продукти, идващи от трета страна, всяка внесена производствена партида е била подложена във внасящата държава-членка на пълен качествен анализ, количествен анализ поне на всички активни субстанции и всички други изпитвания и проверки необходими, за да се гарантира качеството на ветеринарните лекарствени продукти, съгласно изискванията на разрешителното за пускане на пазара.

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.

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. Следната информация, която е в съответствие с предоставените данни и документи, съгласно членове 12 и 13, параграф 1, и е одобрена от компетентните органи, се поставя с четливи букви върху опаковките и външните опаковки на лекарствените продукти:

- а) Наименование на ветеринарния лекарствен продукт, което може да е търговско наименование или непатентно наименование, придружено от търговска марка или име на производителя, или научно име или формула, с или без търговска марка, или името на производителя.

Когато специалното наименование на лекарствен продукт, съдържащ само една активна субстанция, е търговско наименование, това наименование трябва да бъде придружено с четливи букви от международното непатентно наименование, препоръчано от Световната здравна организация, когато такова наименование съществува или, когато не съществува такова наименование, от обикновеното нерегистрирано наименование;

- б) Заявление за активните субстанции, изразени качествено и количествено за единица доза или съгласно формата на предписване за определения обем или тегло, като се използват международните непатентни наименования, препоръчани от Световната здравна организация, когато такива наименования съществуват или, когато не съществуват такива наименования, обичайните непатентни наименования;
- в) Партиден номер на производителя;
- г) Номер на разрешителното за пускане на пазара;
- д) Име или търговско име и постоянен адрес или регистрирано място на дейност на притежателя на разрешителното за пускане на пазара и на производителя, ако са различни;
- е) Видовете животни, за които е предназначен ветеринарния лекарствен продукт; методът и пътя на предписване начин на прилагане;
- ж) Карентният период, дори ако е нулев, в случай на ветеринарни лекарствени продукти, предписвани на животни, които не произвеждат храна;
- з) Край на срока на годност на ясен език;
- и) Специални предпазни мерки при съхранение, ако има такива;
- й) Специални предпазни мерки за изхвърляне на неизползваните лекарствени продукти или отпадните материали от лекарствени продукти, ако има такива;
- к) Данни, които трябва да бъдат отбелязани, съгласно член 26, параграф 1, ако има такива;
- л) Думите „За лечение само на животни“.

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 лекарствени продукти на езика или езиците на държавата, в която се пускат на пазара.

#### Член 59

1. По отношение на ампули, данните, изброени в първия параграф на член 58, параграф 1, се посочват на външната опаковка. Върху опаковките, все пак, са необходими само следните данни:

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

2. По отношение на малки опаковки с единични дози, които не са ампули, върху които е невъзможно да се посочат данните, посочени в параграф 1, изискванията на член 58, параграфи 1, 2 и 3 се прилагат само за външната опаковка.

3. Данните, посочени в трето и шесто тире на параграф 1, се посочват на външната опаковка и на опаковката на лекарствени продукти на езика или езиците на държавата, в която се пускат на пазара.

#### Член 60

Когато няма външна опаковка, всички данни, които следва да бъдат посочени на тази опаковка, съгласно членове 58 и 59, се поставят на опаковката.

#### Член 61

1. Поставянето на листовка в опаковката на ветеринарните лекарствени продукти е задължително, освен ако цялата информация, изискана в настоящия член, може да бъде поставена на опаковката и на външната опаковка. Държавите-членки вземат съответни мерки, за да гарантират, че листовката се отнася само за ветеринарния лекарствен продукт, в който е поставена. Листовката е на официалния език или езици на държавата-членка, в която се продава лекарствения продукт.

2. Листовката съдържа най-малко следната информация, която трябва да отговоря на данните и документите, представени съгласно член 12 и член 13, параграф 1, и да бъде одобрена от компетентните органи:

- а) име или търговски име и постоянен адрес или седалище на дейността на притежателя на разрешително за пускане на пазара и на производителя, ако са различни;
- б) наименование на ветеринарния лекарствен продукт и заявление за неговите активни субстанции, изразени качествено и количествено;

Международните непатентни наименования, препоръчани от Световната здравна организация, се използват когато съществуват;

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 2б, параграф 1, ако има такива;
- и) специални предпазни мерки за изхвърляне на неизползваните лекарствени продукти или отпадните материали от лекарствените продукти, ако има такива.

3. Данните, посочени в параграф 2, са на езика или езиците на държавата, в която продуктът е пуснат на пазара. Другата информация следва да е ясно отделена от тези данни.

#### Член 62

Когато разпоредбите на този дял не се спазват и официалното предупреждение, отправено до съответното лице, е останало без резултат, компетентните органи на държавите-членки могат временно да прекратят или отнемат разрешителното за пускане на пазара.

#### 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“.

2. В допълнение към ясното обозначение на думите „хомеопатичен ветеринарен лекарствен продукт без доказани терапевтични показания“, етикетират и, при необходимост, листовката за хомеопатичните ветеринарни лекарствени продукти, посочени в член 17, параграф 1, съдържат следната и никаква друга информация:

— научно наименование на шока или шоковете, следвано от степен на разреждане, като се използват символите на фармакопеята, използвани в съответствие с член 1, точка 8,

- 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.

#### ДЯЛ VI

### ПРИТЕЖАВАНЕ, ДИСТРИБУЦИЯ НА ЕДРО И РАЗПРОСТРАНЕНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

#### 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.

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

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 66, или други лица, на които е законно разрешено да получават ветеринарни лекарствени продукти от търговци на едро.

#### Член 66

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. От всяко лице, на което съгласно параграф 1 е разрешено да продава ветеринарни лекарствени продукти, се изисква да води подробна документация. Следната информация следва да се записва за всяка входяща и изходяща сделка:

- 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.

Тази документация е на разположение на компетентните органи за проверка за период от три години.

3. Държавите-членки могат да ограничат броя на подробните изисквания за документиране, посочени в параграф 2. Въпреки това, тези изисквания следва винаги да се прилагат за ветеринарни лекарствени продукти, предназначени за предписване на животни, от които се произвежда храна и които се изписват само по ветеринарна рецепта, или по отношение, на които трябва да се съблюдава карентния период.

4. Не по-късно от 1 януари 1992 г., държавите-членки съобщават на Комисията списък на ветеринарните лекарствени продукти, които могат да бъдат получени без рецепта.

След вземане под внимание на съобщението от държавите-членки, Комисията проучва дали следва да се предложат подходящи мерки за съставяне на списък на Общността за такива лекарствени продукти.

#### Член 67

Без да се засягат по-строгите правила на Общността или националните правила, свързани с разпространението на ветеринарни лекарствени продукти и за опазване здравето на хората и животните, следва да се изисква рецепта при продажба на гражданите на следните ветеринарни лекарствени продукти;

- 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;
- 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,
  - потребителя на хранителни продукти, получени от третираното животно,
  - 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;
- г) формули, изготвени по рецепта от лекар, предназначени за животни.

В допълнение, рецепта следва да се изисква за нови ветеринарни лекарствени продукти, съдържащи активна субстанция, която е разрешена за употреба във ветеринарни лекарствени продукти от по-малко от пет години, освен ако, като се има предвид информацията и данните предоставени от заявителя, или опита, придобит от практическото използване на ветеринарния лекарствен продукт, компетентните органи не са убедени, че никой от критериите, посочени в параграф 1, букви от а) до г), не е приложим.

#### 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

Държавите-членки осигуряват, че притежателите или гледачите на животни, от които се произвежда храна, могат да представят доказателства за покупката, притежаването и предписването на ветеринарни лекарствени продукти, съдържащи субстанции, определени в член 68; държавите-членки могат да разширят приложното поле на това задължение и за други ветеринарни лекарствени продукти.

По-специално, държавите-членки могат да изискват 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

Независимо от членове 9 и 67, държавите-членки гарантират, че ветеринарните лекари, предоставящи услуги в друга държава-членка, могат да вземат със себе си и предпишат на животни малки количества, ненадвишаващи дневните нужди, от предварително приготвени ветеринарни лечебни продукти, различни от имунологичните ветеринарни лекарствени продукти, които не са разрешени за употреба в държавата-членка, в която се предоставят услугите (наричана по-нататък: държавата-членка домакин), стига да са изпълнени следните условия:

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

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.

2. Държавите-членки могат да наложат специфични изисквания на практикуващите ветеринарни лекари и други здравни работници, във връзка с докладването на предполагаеми сериозни или неочаквани нежелани реакции и нежелани реакции при хора, по-специално когато такова докладване е условие за разрешително за пускане на пазара.

#### Член 73

За да гарантира приемането на подходящи регулиращи решения, относно ветеринарните лекарствени продукти, разрешени в Общността, като има предвид информацията, получена за предполагаеми нежелани реакции от ветеринарните лекарствени продукти при нормални условия на употреба, държавите-членки създават система за фармакологична бдителност. Тази система се използва за събиране на полезна информация при наблюдението на ветеринарните лекарствени продукти, и по-специално, неблагоприятните реакции при животни и хора, свързани с употребата на ветеринарни лекарствени продукти, и за научна оценка на тази информация.

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

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

#### 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.

Квалифицираното лице е отговорно за следното:

- a) 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;
- b) 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.

#### Член 75

1. От притежателя на разрешително за пускане на пазара се изисква да води подробни записи за всички нежелани реакции, възникнали в Общността или в трета страна.

2. От притежателя на разрешително за пускане на пазара се изисква да записва и докладва незабавно, всички предполагаеми сериозни нежелани реакции и нежелани реакции при хора, свързани с употребата на ветеринарни лекарствени продукти, за които основателно се предполага, че има познания, или които са доведени до неговото внимание, на компетентните органи в държавата-членка, на чиято територия е станал инцидента, в никакъв случай по-късно от 15 календарни дни от получаване на информацията.

3. Притежателят на разрешително за пускане на пазара търговия гарантира, че предполагаемите сериозни и неочакваните нежелани реакции и нежеланите реакции при хора, проявяващи се на територията на трета страна, се докладват незабавно, съгласно препоръките, посочени в член 77, параграф 1, и са достъпни за Агенцията и компетентните органи в държавата(ите)-членка(и), където ветеринарният лекарствен продукт е разрешен, в никакъв случай по-късно от 15 календарни дни от получаване на информацията.

4. В случай на ветеринарни лекарствени продукти, разглеждани в приложното поле на Директива 87/22/ЕИО, или които са благоприятствани от процедурата за взаимно признаване, според членове 21, 22 и член 32, параграф 4 от настоящата директива, и ветеринарни лекарствени продукти, или които са били предмет на процедурите в членове 36, 37 и 38 на настоящата директива, притежателят на разрешителното за пускане на пазара следва допълнително да гарантира, че всички предполагаеми сериозни нежелани реакции и нежелани реакции при хора, възникващи в Общността, се докладват във формат и в интервал, съгласувани със референтната държава-членка, или компетентния орган, посочен като референтна държава-членка, по такъв начин, че да бъдат достъпни за референтната държава-членка.

5. Освен ако не са установени други изисквания като условия за издаване на разрешително, записи за всички нежелани реакции се изпращат на компетентните органи във вид на периодичен актуализиран доклад за безопасност, незабавно при поискване, или периодично, както следва: на шест месеца за първите две години след разрешителното, годишно за следващите две години, и по същото време при първо подновяване. След това, периодичните

актуализирани доклади за безопасност се представят на всеки пет години, заедно с молбата за подновяване на разрешителното. Периодичните актуализирани доклади за безопасност включват научна оценка на изгодите и рисковете от ветеринарния лекарствен продукт.

6. След издаване на разрешително за пускане на пазара, притежателят на разрешителното за пускане на пазара може да поиска промяна на периодите, посочени в настоящия член, съгласно процедурата, установена от Регламент (ЕО) № 541/95 на Комисията <sup>(1)</sup>, ако е приложима.

#### Член 76

1. Агенцията, в сътрудничество с държавите-членки и Комисията, създава мрежа за обработка на данните, за да улесни обмена на информация за фармакологичната бдителност, за лекарствените продукти, предавани на пазара в Общността.

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.

Тези насоки се публикуват в том 9 на правилника, уреждащ лекарствените продукти в Европейската общност и взема под внимание дейността международна хармонизация в областта на фармакологичната бдителност.

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.

#### 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

наличиността, 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.

2. В случай на спешност, съответната държава-членка може временно да прекрати разрешителното за търговия на ветеринарен лекарствен продукт, при условие че Агенцията, Комисията и другите държави-членки бъдат информирани най-късно на следващия работен ден.

#### 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

1. Компетентният орган на съответната държава-членка осигуряват чрез постоянни проверки, че законните изисквания, отнасящи се до ветеринарните лекарствени продукти, са спазени.

Такива проверки се извършват от упълномощени представители на компетентния орган, които са упълномощени да:

- а) проверяват производствени или търговски обекти и лаборатории, натоварени от притежателя на разрешително за производство със задачата да провеждат контролни изпитвания, съгласно член 24;
- б) вземат проби;
- в) проверяват всякакви документи, свързани с обекта на проверката, предмет на текущите разпоредби в държавите-членки от 9 октомври 1981 г., които поставят ограничения на тези правомощия по отношение на описание на производствения метод.

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 подсигурана.

3. Длъжностните лица, представляващи компетентния орган, докладват след всяка проверка, посочена в първия параграф, дали производителят спазва принципите и насоките за добра производствена практика, посочени в член 51. Провереният производител се информира за съдържанието на тези доклади.

<sup>(1)</sup> ОВ L 55, 11.3.1995 г., стр. 7. Регламент, изменен с Регламент (ЕО) № 1146/98 (ОВ L 159, 3.6.1998 г., стр. 31).



## 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.

## Член 82

1. Когато прецени за нужно, държавата-членка може да изиска от притежателя на разрешително за пускане на пазара на имунологични ветеринарни лекарствени продукти да изпрати проби от продукта в насипно състояние и/или лекарствен продукт за изследване от Държавна лаборатория или одобрена лаборатория, преди влизането му в обръщение.

В случай на партида, произведена в друга държава-членка, изследвана от компетентния орган на друга държава-членка и обявена, че е в съответствие с националните спецификации, такъв контрол може да бъде извършен само след като докладите за контрол на въпросната партида са разгледани, след като Комисията е била информирана, и когато разликата във ветеринарните условия между двете държави-членки оправдават това.

2. С изключение когато Комисията е информирана, че е необходим по-дълъг период за завършване на анализите, държавите-членки осигуряват, че подобно изследване се завършва в срок от 60 дни от получаването на пробите. Притежателят на разрешително за пускане на пазара се уведомява за резултатите от изследването в същия срок.

3. Преди 1 януари 1992 г. държавите-членки уведомяват Комисията за имунологичните ветеринарни лекарствени продукти, подлежащи на задължителен официален контрол преди пускане на пазара.

## Член 83

1. Компетентните органи на държавите-членки временно прекратяват или отнемат разрешителното за търговия, когато е ясно, че:

- а) ветеринарният лекарствен продукт се окаже вреден при условията за употреба, посочени по времето на подаването на молба за разрешително или в последствие;
- 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 третираните 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;

От друга страна, докато се приемат правила на Общността, компетентните органи могат да откажат издаване на разрешително за ветеринарен лекарствен продукт, когато това действие е необходимо за опазване здравето на обществото, потребителя и на животните;

- е) информацията, посочена в документите към молбата, съгласно член 12, член 13, параграф 1 и член 27, е невярна;
  - ж) контролните изпитвания, посочени в член 81, параграф 1, не са извършени;
  - з) задължението, посочено в член 26, параграф 2, не е изпълнено.
2. Разрешителното може да бъде временно прекратено или отнето, когато се установи, че:

- а) данните, подкрепящи молбата, предвидени в член 12 и член 13, параграф 1, не са изменени, съгласно член 27, параграфи 1 и 5;
- 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 съответният ветеринарен лекарствен продукт е иззет от пазара, когато:

- а) е ясно, че ветеринарния лекарствен продукт е вреден, при условията за употреба, посочени по време на подаване на молбата за разрешително или впоследствие, съгласно член 27, параграф 5;
- 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 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.

#### 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“).

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

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

3. Постоянният комитет приема свой процедурен правилник.

#### ДЯЛ X

### ОБЩИ РАЗПОРЕДБИ

#### Член 90

Държавите-членки предприемат всички необходими мерки, за да осигурят, че съответните компетентни органи си съобщават съответната информация, по-специално, тази, отнасяща се до спазване на приетите изисквания за разрешително за производство или за разрешително за пускане на продукти на пазара.

При обоснована молба, държавите-членки незабавно предават докладите, посочени в член 80, параграф 3, на компетентните органи на друга държава-членка. Ако, след разглеждане на докладите, държавата-членка, получила докладите, прецени, че не може да приеме заключенията, направени от компетентния орган на държавата-членка, в която е изготвен доклада, тя информира съответните компетентни органи за своите основания и може да поиска допълнителна информация. Съответната държава-членка се опитва да постигне споразумение. При необходимост, в случай на сериозни различия в становищата, една от държави-членки уведомява Комисията.

#### 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 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:

- a) те вземат под внимание действащите административни разпоредби на Световната здравна организация;
- b) 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.

Разрешително за пускане на пазара и отмяната на такова разрешително се публикуват от всяка държавата-членка в нейния държавен вестник.

#### Член 95

Държавите-членки не позволяват храни за консумация от хора да произхождат от животни, подложени на опити с лекарства, освен ако максимални граници за остатъчните количества не са установени от Общността, в съответствие с разпоредбите на Регламент (ЕИО) № 2377/90, и не е установен достатъчен карентен период с оглед да се гарантира спазването на тази максимална граница в храните.

#### 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 транспониране, 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.

Съставено в Брюксел на 6 ноември 2001 година.

За Европейския парламент

Председател

N. FONTAINE

За Съвета

Председател

D. REYNERS

## 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 <sup>(1)</sup>.

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

## B. РЕЗЮМЕ НА ХАРАКТЕРИСТИКИТЕ НА ПРОДУКТА

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

<sup>(1)</sup> ОВ L 358, 18.12.1986 г., стр. 1.

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 съдържат 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 разрешително 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.

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, обозначаващото 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 <sup>(1)</sup>.

### 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 препаратата,
  - 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 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 хомогенността 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,

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

- 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 повторимост 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.

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. Изходни 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, произведени 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.

Оцетителят, 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. *Изходни 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;
- v) 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;
- e) 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 <sup>(1)</sup>.

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.

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



- 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.

#### 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 спонгиозни 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 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 лекарствения 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 ексципиента

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 законовите, подзаконовите и административните разпоредби относно прилагането на принципите за добра лабораторна практика и проверката на прилагането им при изпитвания на химически субстанции <sup>(1)</sup>, и Директива 88/320/ЕИО на Съвета от 9 юни 1988 г. за инспекция и проверка на добрата лабораторна практика (ДЛП) <sup>(2)</sup>.

#### 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 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.

<sup>(1)</sup> 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).

<sup>(2)</sup> 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).

## 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 субстанцията 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.

### 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. Изследвателят 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. Изследвателят 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. Изследвателят 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 поколението 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.

Оценяването на ефектите върху репродуктивността се основава на плодовитост, бременност и майчинско поведение; на кърменето, растежа и развитието на поколението F1 от зачеването до зрелостта; развитието на поколението 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 (гърдни имплантанти).

## 4. Други изисквания

### 4.1. Имунотоксичност

Когато ефектите, наблюдавани по време на изследвания с многократна доза при животни, включват определени промени в телпата и/или хистологията на лимфатичен орган и промени в клетъчността на 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,
- 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 законите, подзаконовите и административни разпоредби относно класификацията, пакетирането и етикетиранието на опасни субстанции <sup>(1)</sup>, 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.

## Глава 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,

<sup>(1)</sup> 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).

- 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 шам 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;
- 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 (ПДЦ);
- 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 предложенния 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 третирани 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;
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 предложения 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:

- 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 третирани 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.

## А. ФАРМАКОЛОГИЯ

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

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

Изследванията са по-интензивни, когато препоръчаната доза е близко 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. **Бионалитичност/биоеквивалентност**

Съответни изследвания за бионалитичност 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.

## Б. 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; 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:

- a) индикациите, за които е предназначен въпросният лекарствен продукт се срещат толкова рядко, че логично не се очаква от заявителя да предостави изчерпателни доказателства;
- b) 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:

- a) въпросният лекарствен продукт се доставя само по ветеринарно предписание и може, в определени случаи, да бъде предписан само при стриктно ветеринарно наблюдение;
- b) 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 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 сляпо, разпоредбите на членове 58, 59 и 60, относно етикетването на ветеринарните лекарствени продукти се прилагат по аналогия с етикетването 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:

- a) изпитвания, доказващи фармакологичните действия;
- b) изпитвания, доказващи фармакологичните механизми, които са в основата на терапевтичния ефект;
- v) 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:

- a) резюме;
- b) 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;
- v) 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.

Представените подробности имат следния вид:

- a) име, адрес, функция и квалификация на отговорния изследовател;
- b) 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 извапка и слеп експеримент, подробности като път на прилагане, схема на взимане на лекарството, доза, идентификация на опитните животни, видове, породи или шамове, 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 междуременно 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 лекарствения продукт (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 обосновават 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 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 шам, възраст и пол;
- б) брой животни, отпаднали предварително от опитите и причините за това;
- в) в случай на контролни животни, дали:
  - 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 томовете документация, представена в подкрепа на заявлението и посочва какви проби, ако има такива, също са предоставени.

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.

#### **B. 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, стабилизатори, 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 повторемостта на всяка партида от крайния продукт,
- 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.

## В. 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 повторимостта 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 фармакопеите**

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 фармакопеите 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.

Оцетителят 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.

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 партиди 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 пласмиден междуклетъчен вектор, пласмидите, 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 атенюирани ваксини, трябва да се представи доказателство за атенюиращите 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 небиологичен 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, физически, химични или микробиологични изпитвания, физически характеристики като плътност, рН, индекс на речупване 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, подпомагаш 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.

**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. ИЗПИТВАНЯ 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 предложението 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 предложението 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 предложението срок на годност се изискват за възстановения продукт, както е препоръчано. Подават се данни в подкрепа на предложението 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.

**Б. 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.

**В. 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.

#### 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 препоръчаният 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 аджуванти и/или консерванти, трябва да се вземе предвид възможността, остатъчни количества да останат в храните. Още повече, в случай на живи ваксини за зоонотични 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 екотоксичност 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 екотоксичността 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. Изследователят 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 система,
- възможното отделяне на продукта, неговите активни субстанции или съответни метаболити в околната среда от третирани животни, запазване в такива екскрети,
- 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 разглеждана 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 третирани животни или за получаването на храни от третирани 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 етикетирването 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 нетретирани контролни животни.

По принцип, тези опити се подкрепят от опити, извършени при теренни условия, като се използват нетретирани контролни животни.

Всички опити се описват достатъчно подробно, за да е възможно повтарянето им като контролни изпитвания, провеждани по молба 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 възпроизведат 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/общии 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:

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 третирани;
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.

#### В. 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 третирани;
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; използваните техники трябва да са определени и важността 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, бележка 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	
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		
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 6
Член 16					Член 7, параграф 1
Член 17, параграф 1					Член 7, параграф 3
Член 17, параграф 2					Член 4, втора алинея
Член 17, параграф 3					Член 8
Чл 18					Член 9
Член 19					Член 2, параграф 3
Член 20, първи параграф					

Настояща директива	Директива 65/65/ЕИО	Директива 81/851/ЕИО	Директива 81/852/ЕИО	Директива 90/67/ЕИО	Директива 92/74/ЕИО
Член 20, втори параграф					Член 9
Член 21		Член 8			
Член 22		Член 8а			
Член 23		Член 9			
Член 24		Член 10			
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			

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	
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		



Настояща директива	Директива 65/65/ЕИО	Директива 81/851/ЕИО	Директива 81/852/ЕИО	Директива 90/67/ЕИО	Директива 92/74/ЕИО
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	
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				
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	—		—	—	