



## Tartalom

## II Nem jogalkotási aktusok

## RENDELETEK

- ★ A Tanács (EU) 2021/804 végrehajtási rendelete (2021. május 20.) a szudáni helyzetre tekintettel hozott korlátozó intézkedésekről szóló, 747/2014/EU rendelet 15. cikke (3) bekezdésének végrehajtásáról ..... 1
- ★ A Bizottság (EU) 2021/805 felhatalmazáson alapuló rendelete (2021. március 8.) az (EU) 2019/6 európai parlamenti és tanácsi rendelet II. mellékletének módosításáról <sup>(1)</sup> ..... 3
- ★ A Bizottság (EU) 2021/806 felhatalmazáson alapuló rendelete (2021. március 10.) az 528/2012/EU európai parlamenti és tanácsi rendelet I. mellékletének a propán, bután vagy ezek keverékének égetésével előállított szén-dioxid hatóanyagként való felvétele céljából történő módosításáról <sup>(1)</sup> ..... 78
- ★ A Bizottság (EU) 2021/807 felhatalmazáson alapuló rendelete (2021. március 10.) az 528/2012/EU európai parlamenti és tanácsi rendelet I. mellékletének a kálium-szorbát hatóanyagként való felvétele céljából történő módosításáról <sup>(1)</sup> ..... 81
- ★ A Bizottság (EU) 2021/808 végrehajtási rendelete (2021. március 22.) az élelmiszer-termelő állatokon alkalmazott gyógyszerhatóanyagok maradékanyagaira vonatkozó analitikai módszerek elvégzéséről és az eredmények értelmezéséről, valamint az alkalmazandó mintavételi módszerekről és a 2002/657/EK és 98/179/EK határozatok hatályon kívül helyezéséről <sup>(1)</sup> ..... 84
- ★ A Bizottság (EU) 2021/809 végrehajtási rendelete (2021. május 20.) a *Symphytum officinale* L. (fekete nadálytő) leveléből nyert fermentált kivonat egyszerű anyagként a növényvédő szerek forgalomba hozataláról szóló 1107/2009/EK európai parlamenti és tanácsi rendelet szerint történő jóváhagyásának megtagadásáról <sup>(1)</sup> ..... 110
- ★ A Bizottság (EU) 2021/810 végrehajtási rendelete (2021. május 20.) az (EU) 2021/2021/808 végrehajtási rendeletnek a 2002/657/EK határozat II. mellékletében felsorolt egyes anyagokra vonatkozó átmeneti rendelkezések tekintetében történő módosításáról <sup>(1)</sup> ..... 112

<sup>(1)</sup> EGT-vonatkozású szöveg.

- ★ A Bizottság (EU) 2021/811 végrehajtási rendelete (2021. május 20.) az afrikai sertéspestisre vonatkozó különleges járványvédelmi intézkedések megállapításáról szóló (EU) 2021/605 végrehajtási rendelet I. mellékletének módosításáról <sup>(1)</sup> ..... 114

#### HATÁROZATOK

- ★ A Tanács (EU) 2021/812 határozata (2021. május 10.) az Európai Unió által az egyrészt az Európai Unió, az Európai Atomenergia-közösség és tagállamai, másrészt Grúzia közötti társulási megállapodás által létrehozott, kereskedelmi formációban ülésező Társulási Bizottságban és Társulási Tanácsban a közbeszerzéssel kapcsolatos jogszabályok végrehajtására irányuló, Grúzia kormánya által jóváhagyott átfogó ütemtervre vonatkozó kedvező vélemény tekintetében képviselendő álláspontról, valamint a társulási megállapodás XVI-B. melléklete 1. szakasza befejezésének elismeréséről ..... 147
- ★ A Tanács (KKBP) 2021/813 határozata (2021. május 20.) az Európai Unió ukrajnai polgári biztonsági ágazati reformra vonatkozó tanácsadó missziójáról (EUAM Ukrajna) szóló 2014/486/KKBP határozat módosításáról ..... 149
- ★ A Tanács (KKBP) 2021/814 határozata (2021. május 20.) a Fegyverkereskedelmi Szerződés végrehajtásának támogatása érdekében végzett uniós tájékoztatási tevékenységekről szóló (KKBP) 2017/915 határozat módosításáról ..... 151
- ★ A Tanács (KKBP) 2021/815 végrehajtási határozata (2021. május 20.) a szudáni helyzetre tekintettel hozott korlátozó intézkedésekről szóló, 2014/450/KKBP határozat végrehajtásáról ..... 152

---

<sup>(1)</sup> EGT-vonatkozású szöveg.

## II

(Nem jogalkotási aktusok)

## RENDELETEK

## A TANÁCS (EU) 2021/804 VÉGREHAJTÁSI RENDELETE

(2021. május 20.)

**a szudáni helyzetre tekintettel hozott korlátozó intézkedésekről szóló, 747/2014/EU rendelet 15. cikke (3) bekezdésének végrehajtásáról**

AZ EURÓPAI UNIÓ TANÁCSA,

tekintettel az Európai Unió működéséről szóló szerződésre,

tekintettel a szudáni helyzetre tekintettel hozott korlátozó intézkedésekről, valamint a 131/2004/EK és az 1184/2005/EK rendelet hatályon kívül helyezéséről szóló, 2014. július 10-i 747/2014/EU tanácsi rendeletre <sup>(1)</sup> és különösen annak 15. cikke (3) bekezdésére,

tekintettel az Unió külügyi és biztonságpolitikai főképviselőjének javaslatára,

mivel:

- (1) A Tanács 2014. július 10-én elfogadta a 747/2014/EU rendeletet.
- (2) Az Egyesült Nemzetek Biztonsági Tanácsának (ENSZ BT) az 1591 (2005) sz. ENSZ BT-határozat alapján létrehozott bizottsága 2021. március 5-én jóváhagyta egy személy törlését a korlátozó intézkedések hatálya alá tartozó személyek és szervezetek jegyzékéből.
- (3) A 747/2014/EU rendelet I. mellékletét ezért ennek megfelelően módosítani kell,

ELFOGADTA EZT A RENDELETET:

*1. cikk*

A 747/2014/EU rendelet I. melléklete az e rendelet mellékletében foglaltak szerint módosul.

*2. cikk*

Ez a rendelet az *Európai Unió Hivatalos Lapjában* való kihirdetésének napján lép hatályba.

Ez a rendelet teljes egészében kötelező és közvetlenül alkalmazandó valamennyi tagállamban.

Kelt Brüsszelben, 2021. május 20-án.

*a Tanács részéről*  
*az elnök*  
A. SANTOS SILVA

<sup>(1)</sup> HL L 203., 2014.7.11., 1. o.

*MELLÉKLET*

A 747/2014/EU rendelet I. mellékletében foglalt jegyzékből törölni kell az alábbi személyre vonatkozó bejegyzést:

3. **SHAREIF, Adam.**

---

**A BIZOTTSÁG (EU) 2021/805 FELHATALMAZÁSON ALAPULÓ RENDELETE****(2021. március 8.)****az (EU) 2019/6 európai parlamenti és tanácsi rendelet II. mellékletének módosításáról****(EGT-vonatkozású szöveg)**

AZ EURÓPAI BIZOTTSÁG,

tekintettel az Európai Unió működéséről szóló szerződésre,

tekintettel az állatgyógyászati készítményekről és a 2001/82/EK irányelv hatályon kívül helyezéséről szóló, 2018. december 11-i (EU) 2019/6 európai parlamenti és tanácsi rendeletre <sup>(1)</sup> és különösen annak 146. cikke <sup>(2)</sup> bekezdésére,

mivel:

- (1) Helyénvaló jelentősen aktualizálni az (EU) 2019/6 rendelet II. mellékletében foglalt követelményeket, amelyek átvették a 2001/82/EK európai parlamenti és tanácsi irányelv <sup>(2)</sup> I. mellékletében meghatározott, dokumentációra vonatkozó követelményeket, mivel az említett rendelet nem aktualizálta ezeket a dokumentációra vonatkozó követelményeket az irányelv hatályon kívül helyezésekor. A 2001/82/EK irányelv I. mellékletében meghatározott, dokumentációra vonatkozó követelményeket legutóbb 2009-ben aktualizálták. Ezért a II. mellékletet módosítani kell, hogy figyelembe vegye a 2009 óta bekövetkezett tudományos fejlődést és fejleményeket, ideértve az állatgyógyászati készítmények törzskönyvezésére vonatkozó technikai követelmények egységesítésére irányuló nemzetközi együttműködés (VICH), az Egészségügyi Világszervezet (WHO) nemzetközi iránymutatásait és a Gazdasági Együttműködési és Fejlesztési Szervezet (OECD) szabványait.
- (2) Szintén helyénvaló követelményeket megállapítani a biológiai állatgyógyászati készítmények és az újfajta gyógyászati területet képviselő állatgyógyászati készítmények tekintetében, amelyeket az (EU) 2019/6 rendelet az állatgyógyászati készítmények új kategóriáiként vezetett be. E termékek tekintetében meg kell határozni a forgalombahozatali engedély kérelmezésekor bemutatandó egyedi technikai követelményeket.
- (3) Felismerve, hogy a gyógyszerekkel szembeni antimikrobiális rezisztencia egyre növekvő probléma az Unióban és világszerte, az (EU) 2019/6 rendelet egyedi jogi követelményeket vezetett be, amelyek célja, hogy korlátozzák a gyógyszerekkel szembeni antimikrobiális rezisztencia kialakulását. Ezért helyénvaló az antimikrobiális állatgyógyászati készítményekkel kapcsolatban egyedi technikai követelményeket bevezetni.
- (4) Ezt a rendeletet az (EU) 2019/6 rendelet 153. cikkének <sup>(3)</sup> bekezdésével összhangban 2022. január 28-tól kell alkalmazni.
- (5) Az (EU) 2019/6 rendeletet ezért ennek megfelelően módosítani kell,

ELFOGADTA EZT A RENDELETET:

*1. cikk*

Az (EU) 2019/6 rendelet II. mellékletének helyébe e rendelet mellékletének szövege lép.

*2. cikk*Ez a rendelet az *Európai Unió Hivatalos Lapjában* való kihirdetését követő huszadik napon lép hatályba.

Ezt a rendeletet 2022. január 28-tól kell alkalmazni.

<sup>(1)</sup> HL L 4., 2019.1.7., 43. o.<sup>(2)</sup> Az Európai Parlament és a Tanács 2001/82/EK irányelve (2001. november 6.) az állatgyógyászati készítmények közösségi kódexéről (HL L 311., 2001.11.28., 1. o.).

Ez a rendelet teljes egészében kötelező és közvetlenül alkalmazandó valamennyi tagállamban.

Kelt Brüsszelben, 2021. március 8-án.

*a Bizottság részéről*  
*az elnök*  
Ursula VON DER LEYEN

---

## MELLÉKLET

## „II. MELLÉKLET

## A 8. CIKK (1) BEKEZDÉSÉNEK B) PONTJÁBAN EMLÍTETT KÖVETELMÉNYEK

## „Tartalomjegyzék

I. SZAKASZ ÁLTALÁNOS ELVEK ÉS KÖVETELMÉNYEK .....	11
I.1. Általános elvek .....	11
I.2. A dokumentáció összetételére vonatkozó követelmények .....	11
I.2.1. 1. rész: A dokumentáció összefoglalása .....	11
I.2.2. 2. rész: Minőségre vonatkozó dokumentáció (fizikai-kémiai, biológiai vagy mikrobiológiai adatok) .....	12
I.2.3. 3. rész: Az ártalmatlanságra vonatkozó dokumentáció (ártalmatlansági és maradékanyag-vizsgálatok) .....	13
I.2.4. 4. rész: Hatékonysági dokumentáció (preklinikai és klinikai vizsgálatok) .....	13
I.2.5. A különböző állatgyógyászati készítményekre, illetve forgalombahozatali engedéllyel kapcsolatos dokumentációra vonatkozó részletes követelmények .....	14
II. SZAKASZ A NEM BIOLÓGIAI ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEKRE VONATKOZÓ KÖVETELMÉNYEK .....	14
II.1. 1. RÉSZ: A dokumentáció összefoglalása .....	14
II.2. 2. RÉSZ: Minőségre vonatkozó dokumentáció (fizikai-kémiai, biológiai vagy mikrobiológiai adatok) .....	14
II.2A. Termékleírás .....	14
II.2A1. Minőségi és mennyiségi összetétel .....	14
II.2A2. Termékfejlesztés .....	16
II.2B. A gyártási módszer leírása .....	16
II.2C. A kiindulási anyagok előállítása és ellenőrzése .....	16
II.2C1. Hatóanyag(ok) .....	17
II.2C1.1. Gyógyszerkönyvekben szereplő hatóanyagok .....	18
II.2C1.2. Gyógyszerkönyvekben nem szereplő hatóanyagok .....	18
II. 2C1.3. A biológiai hasznosulást befolyásoló fizikai-kémiai jellemzők .....	18
II.2C2. Segédanyagok .....	19
II.2C3. Csomagolás (tartályok és zárórendszereik) .....	19
II. 2C3.1. Hatóanyag .....	19
II. 2C3.2. Késztermék .....	19
II.2C4. Biológiai eredetű anyagok .....	20
II.2D. Az izolált köztitermékeken végzett gyártásközi ellenőrző vizsgálatok .....	20
II.2E. A készterméken végzett ellenőrző vizsgálatok .....	20
II.2E1. A késztermék általános jellemzői .....	21
II. 2E2. A hatóanyag(ok) azonosítása és mintaelemzése .....	21
II. 2E3. A segédanyagok összetevőinek azonosítása és mintaelemzése .....	21
II. 2E4. Mikrobiológiai ellenőrzések .....	21
II. 2E5. A tételek állandósága .....	21
II. 2E6. Egyéb ellenőrzések .....	22

II.2F. Stabilitásvizsgálat .....	22
II.2F1. Hatóanyag(ok) .....	22
II.2F2. Késztermék .....	22
II.2G. Egyéb információk .....	23
II.3. 3. RÉSZ: Az ártalmatlanságra vonatkozó dokumentáció (ártalmatlansági és maradékanyag -vizsgálatok) .....	23
II.3A. Ártalmatlansági vizsgálatok .....	23
II.3A1. A termék és hatóanyagának/hatóanyagainak pontos meghatározása .....	24
II.3A2. Farmakológia .....	24
II.3A2.1. Farmakodinámia .....	24
II.3A2.2. Farmakokinetika .....	25
II.3A3. Toxikológia .....	25
II.3A4. További előírások .....	26
II.3A.4.1. Egyedi vizsgálatok .....	26
II.3A.4.2. Embereken végzett megfigyelések .....	26
II.3A.4.3. A rezisztencia kialakulása és az embereket illetően fennálló, kapcsolódó kockázatok .....	27
II.3A5. Felhasználói biztonság .....	27
II.3A6. Környezeti kockázatértékelés .....	27
II.3B. Maradékanyag-vizsgálatok .....	28
II.3B1. A termék azonosítása .....	28
II.3B2. A maradékanyagok kiürülése (metabolizmus és a maradékanyagok kinetikája) .....	28
II.3B3. A maradékanyagok analízisére szolgáló módszerek .....	29
II.4. 4. RÉSZ: Hatékonysági dokumentáció (preklinikai és klinikai vizsgálatok) .....	29
II.4A. Preklinikai vizsgálatok .....	29
II.4A1. Farmakológia .....	29
II.4A.1.1. Farmakodinámia .....	29
II.4A.1.2. Farmakokinetika .....	29
II.4A2. A rezisztencia kialakulása és az állatokat illetően fennálló, kapcsolódó kockázatok .....	30
II.4A3. Az adag meghatározása és megerősítése .....	30
II.4A4. Céllát-tolerancia .....	30
II.4B. Klinikai vizsgálat(ok) .....	31
II.4B1. Általános elvek .....	31
II.4B2. Dokumentáció .....	31
II.4AB2.1. A preklinikai vizsgálatok eredményei .....	31
II.4AB2.2. A klinikai vizsgálatok eredménye .....	32



III. SZAKASZ A BIOLÓGIAI ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEKRE VONATKOZÓ KÖVETELMÉNYEK .....	32
IIIa. SZAKASZ A NEM IMMUNOLÓGIAI BIOLÓGIAI ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEKRE VONATKOZÓ KÖVETELMÉNYEK .....	33
IIIa.1. <b>1. RÉSZ: A dokumentáció összefoglalása</b> .....	33
IIIa.2. <b>2. RÉSZ: Minőségre vonatkozó dokumentáció (fizikai-kémiai, biológiai vagy mikrobiológiai adatok)</b> .....	33
IIIa.2A. <b>Termékleírás</b> .....	33
IIIa.2A1. <b>Minőségi és mennyiségi összetétel</b> .....	33
IIIa.2A2. <b>Termékfejlesztés</b> .....	34
IIIa.2A3. <b>Jellemzés</b> .....	34
IIIa.2A3.1. <b>Szerkezeti és egyéb jellemzők megvilágítása</b> .....	34
IIIa.2A3.2. <b>Szennyeződések</b> .....	35
IIIa.2B. <b>A gyártási módszer leírása</b> .....	35
IIIa.2C. <b>A kiindulási anyagok előállítása és ellenőrzése</b> .....	35
IIIa.2C1. <b>Gyógyszerkönyvekben szereplő kiindulási anyagok</b> .....	36
IIIa.2C2. <b>Gyógyszerkönyvekben nem szereplő kiindulási anyagok</b> .....	36
IIIa.2C2.1. <b>Biológiai eredetű kiindulási anyagok</b> .....	36
IIIa.2C2.2. <b>Nem biológiai eredetű kiindulási anyagok</b> .....	37
IIIa.2D. <b>Gyártásközi ellenőrző vizsgálatok</b> .....	37
IIIa.2E. <b>A készterméken végzett ellenőrző vizsgálatok</b> .....	38
IIIa.2E1. <b>A késztermékre vonatkozó specifikáció</b> .....	38
IIIa.2E2. <b>A felszabadítási vizsgálatok módszereinek leírása és validálása</b> .....	38
IIIa.2E3. <b>Referenciaszabványok vagy -anyagok</b> .....	39
IIIa.2F. <b>A tételek állandósága</b> .....	39
IIIa.2F1. <b>Hatóanyag</b> .....	39
IIIa.2F2. <b>Késztermék</b> .....	39
IIIa.2G. <b>Stabilitásvizsgálatok</b> .....	39
IIIa.2H. <b>Egyéb információk</b> .....	40
IIIa.3. <b>3. RÉSZ: Az ártalmatlanságra vonatkozó dokumentáció (ártalmatlansági és maradékanyag -vizsgálatok)</b> .....	40
IIIa.3A. <b>Ártalmatlansági vizsgálatok</b> .....	41
IIIa.3A1. <b>A termék és hatóanyagának/hatóanyagainak pontos meghatározása:</b> .....	41
IIIa.3A2. <b>Farmakológia</b> .....	41
IIIa.3A2.1. <b>Farmakodinámia</b> .....	42
IIIa.3A2.2. <b>Farmakokinetika</b> .....	42
IIIa.3A3. <b>Toxicológia</b> .....	42
IIIa.3A3.1. <b>Egyszeri dózisé toxicitás</b> .....	42
IIIa.3A3.2. <b>Ismételt dózisé toxicitás</b> .....	42

IIIa.3A3.3. Célállat-tolerancia .....	43
IIIa.3A3.4. Reprodukciós toxicitás, ideértve a fejlődési toxicitást is .....	43
IIIa.3A3.5. Genotoxicitás .....	43
IIIa.3A3.6. Karcinogenitás .....	43
IIIa.3A3.7. Kivételek .....	43
IIIa.3A4. További előírások .....	44
IIIa.3A4.1. Egyedi vizsgálatok .....	44
IIIa.3A4.2. Embereken végzett megfigyelések .....	44
IIIa.3A4.3. A rezisztencia kialakulása és az embereket illetően fennálló, kapcsolódó kockázatok .....	44
IIIa.3A5. Felhasználói biztonság .....	45
IIIa.3A6. Környezeti kockázatértékelés .....	45
IIIa.3A6.1. Géntechnológiával módosított szervezeteket nem tartalmazó vagy nem azokból álló állatgyógyászati készítmények környezeti kockázatainak értékelése .....	45
IIIa.3A6.2. Géntechnológiával módosított szervezeteket tartalmazó vagy azokból álló állatgyógyászati készítmények környezeti kockázatainak értékelése .....	45
IIIa.3B. Maradékanyag-vizsgálatok .....	46
IIIa.3B1. A termék azonosítása .....	46
IIIa.3B2. A maradékanyagok kiürülése .....	46
IIIa.3B3. A maradékanyagok analizésére szolgáló módszerek .....	46
IIIa.4. 4. RÉSZ: Hatékonysági dokumentáció (preklinikai és klinikai vizsgálatok) .....	47
IIIa.4A. Preklinikai vizsgálatok .....	47
IIIa.4A1. Farmakológia .....	47
IIIa.4A1.1. Farmakodinámia .....	47
IIIa.4A1.2. Farmakokinetika .....	47
IIIa.4A2. A rezisztencia kialakulása és az állatokat illetően fennálló, kapcsolódó kockázatok .....	48
IIIa.4A3. Az adag meghatározása és megerősítése .....	48
IIIa.4A4. Célállat-tolerancia .....	48
IIIa.4B. Klinikai vizsgálatok .....	48
IIIa.4B1. Általános elvek .....	48
IIIa.4B2. Dokumentáció .....	49
IIIa.4B2.1. A preklinikai vizsgálatok eredményei .....	49
IIIa.4B2.2. A klinikai vizsgálatok eredménye .....	49

IIIb.	SZAKASZ AZ IMMUNOLÓGIAI ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEKRE VONATKOZÓ KÖVETELMÉNYEK .....	50
IIIb.1. 1.	<b>RÉSZ: A dokumentáció összefoglalása</b> .....	50
IIIb.2. 2.	<b>RÉSZ: Minőségre vonatkozó dokumentáció (fizikai-kémiai, biológiai és mikrobiológiai adatok)</b> .....	50
IIIb.2.A.	Termékleírás .....	50
IIIb.2A1.	Minőségi és mennyiségi összetétel .....	50
IIIb.2A2.	Termékfejlesztés .....	51
IIIb.2B.	A gyártási módszer leírása .....	52
IIIb.2C.	A kiindulási anyagok előállítása és ellenőrzése .....	52
IIIb.2C1.	Gyógyszerkönyvekben szereplő kiindulási anyagok .....	53
IIIb.2C2.	Gyógyszerkönyvekben nem szereplő kiindulási anyagok .....	53
IIIb.2C2.1.	Biológiai eredetű kiindulási anyagok .....	53
IIIb.2C2.2.	Nem biológiai eredetű kiindulási anyagok .....	54
IIIb.2D.	Gyártásközi ellenőrző vizsgálatok .....	54
IIIb.2E.	A készterméken végzett ellenőrző vizsgálatok .....	55
IIIb.2F.	A tételek állandósága .....	56
IIIb.2G.	Stabilitásvizsgálatok .....	56
IIIb.2H.	Egyéb információk .....	57
IIIb.3. 3.	<b>RÉSZ: Az ártalmatlanságra vonatkozó dokumentáció (ártalmatlansági és maradékanyag -vizsgálatok)</b> .....	57
IIIb.3A.	Általános követelmények .....	57
IIIb.3B.	Preklinikai vizsgálatok .....	58
IIIb.3C.	Klinikai vizsgálatok .....	60
IIIb.3D.	Környezeti kockázatértékelés .....	60
IIIb.3E.	Géntechnológiával módosított szervezeteket tartalmazó vagy azokból álló állatgyógyászati készítmények esetében szükséges értékelés .....	61
IIIb.3F.	A preklinikai vizsgálatokba felveendő maradékanyag-vizsgálatok .....	61
IIIb.4.	<b>4. RÉSZ: Hatékonysági dokumentáció (preklinikai és klinikai vizsgálatok)</b> .....	61
IIIb.4A.	Általános követelmények .....	61
IIIb.4B.	Preklinikai vizsgálatok .....	62
IIIb.4C.	Klinikai vizsgálatok .....	63
IV.	SZAKASZ AZ EGYEDI FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY IRÁNTI KÉRELMEKKEL KAPCSOLATOS KÖVETELMÉNYEK .....	64
IV.1.	A generikus állatgyógyászati készítményekre vonatkozó követelmények .....	64
IV.2.	A hibrid állatgyógyászati készítményekre irányuló kérelmek .....	65
IV.3.	A több hatóanyagot tartalmazó állatgyógyászati készítményekre irányuló kérelmek .....	66
IV.4.	Hozzáférési felhatalmazás birtokában benyújtott kérelmek .....	66
IV.5.	Szakirodalmi adatokon alapuló kérelmek .....	66
IV.6.	Korlátozott piacokra vonatkozó kérelmek .....	68
IV.7.	Rendkívüli körülmények esetén benyújtott kérelmek .....	68

V. SZAKASZ A KÜLÖNLEGES ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEKRE VONATKOZÓ FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY IRÁNTI KÉRELMEKKEL KAPCSOLATOS KÖVETELMÉNYEK .....	68
V.1. Újfajta gyógyászati területet képviselő állatgyógyászati készítmények .....	68
V.1.1. Általános követelmények .....	68
V.1.2. Minőségi követelmények .....	69
V.1.3. Biztonsági követelmények .....	70
V.1.4. Hatékonysági követelmények .....	70
V.1.5. Az újfajta gyógyászati területet képviselő készítmények konkrét típusaira vonatkozó különös adatkövetelmények .....	70
V.1.5.1. Alapelvek .....	70
V.1.5.2. Génterápiás állatgyógyászati készítmények .....	70
V.1.5.3. Regeneratív gyógyászati, módosított szövet-alapú és sejterápiás állatgyógyászati készítmények .....	71
V.1.5.4. Kifejezetten fágterápia céljára kifejlesztett állatgyógyászati készítmények .....	72
V.1.5.5. Nanotechnológiák által kibocsátott állatgyógyászati készítmények .....	72
V.1.5.6. RNS antiszensz terápiás és RNS interferenciaterápiás készítmények .....	73
V.2. Vakcinaantigén-törzsadatok .....	74
V.3. Több törzsre kiterjedő dokumentációk .....	75
V.4. Vakcinaplatform-technológia .....	75
V.5. Engedélyezett homeopátiás állatgyógyászati készítmények .....	76

## I. SZAKASZ

## ÁLTALÁNOS ELVEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

I.1. **Általános elvek**

- I.1.1. A 8. és a 18–25. cikk értelmében a forgalombahozatali engedély iránti kérelemhez mellékelendő dokumentációt az e mellékletben megállapított követelményekkel összhangban kell benyújtani, a Bizottság által közzétett iránymutatásoknak és az Ügynökség által közzétett, az elektronikus formátumot előíró követelményeknek megfelelően.
- I.1.2. A forgalombahozatali engedély iránti kérelem összeállításánál a kérelmezőknek figyelembe kell venniük a legújabb állatgyógyászati ismereteket, valamint az Ügynökség által az állatgyógyászati készítmények minőségével, ártalmatlanságával és hatékonyságával kapcsolatosan kiadott tudományos iránymutatásokat.
- I.1.3. Az állatgyógyászati készítmények tekintetében az Európai Gyógyszerkönyv minden vonatkozó monográfiáját, ideértve az általános monográfiáit és általános fejezeteit is, alkalmazni kell a dokumentáció megfelelő részeire.
- I.1.4. A hatóanyag(ok) és a késztermék gyártási folyamatának meg kell felelnie a helyes gyártási gyakorlatnak (GMP).
- I.1.5. Minden, az érintett állatgyógyászati készítmény értékelése szempontjából lényeges információt szerepeltetni kell a kérelemben, legyenek ezek kedvezőek vagy kedvezőtlenek a készítményre nézve. Különösen minden olyan lényeges adatot meg kell adni, amely az állatgyógyászati készítményre irányuló befejezetlen vagy abbamaradt vizsgálatra vagy kísérletre vonatkozik.
- I.1.6. A farmakológiai, toxikológiai, maradékanyag- és preklinikai vizsgálatokat a 2004/10/EK irányelvben <sup>(1)</sup> és a 2004/9/EK európai parlamenti és tanácsi irányelvben <sup>(2)</sup> megállapított helyes laboratóriumi gyakorlattal (GLP) kapcsolatos rendelkezéseknek megfelelően kell elvégezni.
- I.1.7. Az állatokon végzett minden kísérletet a 2010/63/EU irányelvben megállapított elvek figyelembevételével kell elvégezni, a kísérlet lefolytatásának helyétől függetlenül.
- I.1.8. A dokumentációba külön dokumentumként kell csatolni a 2001/18/EK európai parlamenti és tanácsi irányelv 2. cikke értelemben vett GMO-kat (géntechnológiával módosított szervezeteket) tartalmazó vagy azokból álló állatgyógyászati készítmények felszabadításával kapcsolatos környezeti kockázatértékelést. Az információt a 2001/18/EK irányelv rendelkezéseivel összhangban kell bemutatni, figyelembe véve a Bizottság által kiadott iránymutatást.
- I.1.9. A forgalombahozatali engedély iránti kérelem dokumentációjának 1. részében a kérelmező megerősíti, hogy az állatgyógyászati készítmény minősége, ártalmatlansága és hatékonysága tekintetében benyújtott adatok nem állnak a technikai dokumentáció védelmének hatálya alatt.

I.2. **A dokumentáció összetételére vonatkozó követelmények**

Az állatgyógyászati készítmények forgalombahozatali engedélyére vonatkozó kérelem dokumentációja a következő részekből áll:

I.2.1. **1. rész: A dokumentáció összefoglalása**

Az 1. rész az I. mellékletben foglalt adminisztratív adatokat tartalmazza, a következőképpen:

- a) 1A. rész: 1–4. pont és 6.1–6.4. pont;
- b) 1B. rész: 5. pont;
- c) 1C. rész: 6.5. pont.

<sup>(1)</sup> Az Európai Parlament és a Tanács 2004/10/EK irányelve (2004. február 11.) a helyes laboratóriumi gyakorlat elveinek alkalmazására és annak a vegyi anyagokkal végzett kísérleteknél történő alkalmazásának ellenőrzésére vonatkozó törvényi, rendeleti és közigazgatási rendelkezések közelítéséről (HL L 50., 2004.2.20., 44. o.).

<sup>(2)</sup> Az Európai Parlament és a Tanács 2004/9/EK irányelve (2004. február 11.) a helyes laboratóriumi gyakorlat (GLP) ellenőrzéséről és felülvizsgálatáról (HL L 50., 2004.2.20., 28. o.).

Az 1B. rész 5.1. pontja tekintetében, a 35. cikk (1) bekezdésének l) pontjával összefüggésben, az állatgyógyászati készítményt »állatorvosi vényhez nem kötött« készítményként besorolni kívánó kérelembe bele kell foglalni a készítmény jellemzőinek kritikai átvizsgálását, hogy megindokolják e besorolás megfelelőségét, figyelembe véve a célállat- és nem célállatfajok biztonságát, a közegészséget, valamint a környezetbiztonságot, a 34. cikk (3) bekezdésének a)–g) pontjában foglalt kritériumok szerint.

Minden egyes bíráló szakértői jelentést a kérelem benyújtásakor rendelkezésre álló tudományos ismeretek figyelembevételével kell elkészíteni. A jelentésnek tartalmaznia kell azoknak a vizsgálatoknak és kísérleteknek az értékelését, amelyek a forgalombahozatali engedélyhez tartozó dokumentációt képezik, és ki kell térnie valamennyi, az állatgyógyászati készítmény minőségének, ártalmatlanságának és hatékonyságának értékelése tekintetében lényeges szempontokra. Tartalmaznia kell ezenkívül a benyújtott vizsgálatok és kísérletek részletes eredményeit, valamint a pontos szakirodalmi hivatkozásokat. Az idézett szakirodalmi hivatkozások másolatát be kell nyújtani.

A bíráló szakértői jelentéseket a jelentés szerzőjének alá kell írnia és keltezéssel kell ellátnia, és csatolnia kell a szerző iskolai végzettségére, képezésére és szakmai gyakorlatára vonatkozó tájékoztatást. Nyilatkozni kell a szerző és a kérelmező között fennálló szakmai viszonyról.

A bíráló szakértői jelentéseknek és a függeléknek pontos és egyértelmű keresztivatkozásokat kell tartalmazniuk a technikai dokumentációban szereplő adatokra.

Ha a 2. részt közös műszaki dokumentum (CTD) formátumban nyújtják be, az általános minőségi összefoglalót (QOS) fogják használni a minőségre vonatkozó bíráló szakértői jelentésre.

A 3. és 4. rész tekintetében a bíráló szakértői jelentés táblázatban foglalja össze a benyújtott összes technikai dokumentációt és a releváns adatokat.

#### **1.2.2. 2. rész: Minőségre vonatkozó dokumentáció (fizikai-kémiai, biológiai vagy mikrobiológiai adatok)**

1. A gyógyszerészeti minőségre vonatkozó (fizikai-kémiai, biológiai vagy mikrobiológiai) adatoknak tájékoztatást kell adniuk a hatóanyag(ok) és az állatgyógyászati készítmények gyártási folyamatáról, jellemzéséről és tulajdonságairól, stabilitásukról, valamint a kapcsolódó minőség-ellenőrzési műveletekről és követelményekről, továbbá tartalmazniuk kell az állatgyógyászati készítmény összetételének, kifejlesztésének és kiserelésének leírását.
2. Az Európai Gyógyszerkönyv minden monográfiáját, ideértve a különös monográfiákat, az általános monográfiákat és az általános fejezeteit is, alkalmazni kell. Az immunológiai állatgyógyászati készítmények tekintetében az Európai Gyógyszerkönyv minden monográfiáját, ideértve a különös monográfiákat, az általános monográfiákat és az általános fejezeteit is, alkalmazni kell, az indokolt esetek kivételével. Az Európai Gyógyszerkönyv monográfiájának hiányában valamely tagállam gyógyszerkönyvének monográfiája is alkalmazható. Azokban az esetekben, amikor az anyag sem az Európai Gyógyszerkönyvben, sem a tagállami gyógyszerkönyvekben nem szerepel, kellő bizonyítékok megléte esetén elfogadható egy harmadik ország gyógyszerkönyvi monográfiájának való megfelelés; ilyenkor a kérelmezőnek be kell nyújtania a monográfia egy – adott esetben fordítással kísért – példányát. Be kell nyújtani az annak bizonyításával kapcsolatos adatokat, hogy a monográfia alkalmas az anyag minőségének ellenőrzésére.
3. Ha a gyógyszerkönyvben nem szereplő vizsgálatokat alkalmaznak, az ilyen vizsgálatok alkalmazását meg kell indokolni annak bizonyításával, hogy az anyagok, ha azokat a gyógyszerkönyvnek megfelelően vizsgálják, megfelelnek a gyógyszerkönyv vonatkozó monográfiája minőségi követelményeinek.
4. Valamennyi vizsgálati eljárás és minőség-ellenőrzés során figyelembe kell venni a megállapított iránymutatást és követelményeket. A validálási vizsgálatok eredményeit meg kell adni. Az összes vizsgálati módszert kellő részletességgel le kell írni annak érdekében, hogy azokat az illetékes hatóságok kérelmére végzett ellenőrző vizsgálatok során meg lehessen ismételni, és hogy azokat az illetékes hatóság megfelelően értékelhesse. Minden speciális készüléket és berendezést, amelyet esetlegesen használnak, megfelelően le kell írni, lehetőleg ábrát is mellékelve hozzá. A laboratóriumi reagensok kémiai képletét szükség esetén elkészítési módszerük leírásával is ki kell egészíteni. Az Európai Gyógyszerkönyvben vagy valamelyik tagállam gyógyszerkönyvében megtalálható vizsgálatok esetében ezt a leírást az említett gyógyszerkönyvre vonatkozó részletes hivatkozás is helyettesítheti.

5. Az Európai Gyógyszerkönyv kémiai és biológiai referenciaanyagait kell használni, amennyiben azok rendelkezésre állnak. Más referenciakészítmények és szabványok alkalmazása esetén azokat azonosítani kell, és részletesen le kell írni.
6. A hatóanyag és/vagy a késztermék gyógyszerészeti minőségére vonatkozó (fizikai-kémiai, biológiai vagy mikrobiológiai) adatokat közös műszaki dokumentum formátumban (CTD) is fel lehet venni a dokumentációba.
7. A biológiai állatgyógyászati készítmények, köztük az immunológiai állatgyógyászati készítmények tekintetében a késztermék készítményeinek elkészítéséhez szükséges oldószerekre vonatkozó adatokat bele kell foglalni a dokumentációba. A biológiai állatgyógyászati készítményt akkor is egy terméknek tekintik, ha egynél több oldószer szükséges a késztermék különféle készítményeinek elkészítéséhez, amelyeket különféle módon és módszerekkel történő alkalmazásra lehet használni. A biológiai állatgyógyászati készítménnyel együtt szállított oldószerek és a hatóanyagot tartalmazó injekciós üvegek együtt és külön-külön is csomagolhatók.
8. A 2010/63/EU irányelvvel és a kísérleti és más tudományos célra használt gerinces állatok védelméről szóló európai egyezményvel összhangban a vizsgálatokat úgy kell elvégezni, hogy minél kevesebb állat felhasználását igényeljék, és hogy a legkevesebb fájdalmat, szenvedést, félelmet vagy maradandó egészségkárosodást okozzák. Ha rendelkezésre áll, alternatív *in vitro* vizsgálatot kell végezni, ha ezzel helyettesíthető vagy csökkenthető az állatok alkalmazása vagy mérsékelhető a szenvedésük.

### I.2.3. **3. rész: Az ártalmatlanságra vonatkozó dokumentáció (ártalmatlansági és maradékanyag-vizsgálatok)**

1. Az ártalmatlansági vizsgálatok dokumentációjának a következőket kell tartalmaznia:
  - a) azon vizsgálatok összegzése, amelyeket e résznek megfelelően végeztek el, részletesen hivatkozva a kapott eredményeket objektíven kifejtő, közzétett szakirodalomra. A felsorolt bármely vizsgálat vagy kísérlet elhagyását, valamint bármely alternatív típusú vizsgálat felvételét fel kell tüntetni és indokolni kell;
  - b) a helyes laboratóriumi gyakorlat betartására vonatkozó nyilatkozat a preklinikai vizsgálatok tekintetében, adott esetben annak kifejtésével, hogy bármely nem GLP vizsgálat mennyiben járul hozzá az általános kockázatértékeléshez, valamint a nem GLP státusz indokolása.
2. A dokumentáció a következőket tartalmazza:
  - a) a dokumentációban szereplő valamennyi vizsgálat és kísérlet jegyzéke;
  - b) valamelyik típusú vizsgálat és kísérlet elhagyása esetén annak megindoklása;
  - c) alternatív típusú vizsgálat vagy kísérlet elvégzése esetén az erről szóló magyarázat;
  - d) bármely nem GLP vizsgálat mennyiben járul hozzá az általános kockázatértékeléshez, valamint a nem GLP státusz indokolása.

### I.2.4. **4. rész: Hatékonysági dokumentáció (preklinikai és klinikai vizsgálatok)**

1. A hatékonyságra vonatkozó dokumentációnak tartalmaznia kell az állatgyógyászati készítményekre vonatkozó összes – akár kedvező, akár kedvezőtlen – preklinikai és klinikai dokumentációt a termék előny-kockázat viszonyának objektív, általános értékelése érdekében.
2. A hatékonysági vizsgálatok dokumentációjának a következőket kell tartalmaznia:
  - a) azon vizsgálatok összegzése, amelyeket e résznek megfelelően végeztek el, részletesen hivatkozva a kapott eredményeket objektíven kifejtő, közzétett szakirodalomra. A felsorolt bármely vizsgálat vagy kísérlet elhagyását, valamint bármely alternatív típusú vizsgálat felvételét fel kell tüntetni és indokolni kell;
  - b) a helyes laboratóriumi gyakorlat betartására vonatkozó nyilatkozat a preklinikai vizsgálatok tekintetében, adott esetben annak kifejtésével, hogy bármely nem GLP vizsgálat mennyiben járul hozzá az általános kockázatértékeléshez, valamint a nem GLP státusz indokolása.
3. A dokumentáció a következőket tartalmazza:
  - a) a dokumentációban szereplő valamennyi vizsgálat jegyzéke;
  - b) valamelyik típusú vizsgálat elhagyása esetén annak megindoklása;
  - c) alternatív típusú vizsgálat elvégzése esetén az erről szóló magyarázat.

4. Az e részben ismertetett vizsgálatok célja az állatgyógyászati készítmény hatékonyságának kimutatása. A kérelmező által közölt és a termék tulajdonságaira, hatásaira és használatára vonatkozó állításokat a forgalombahozatali engedély iránti kérelemben meghatározott külön vizsgálatok eredményeinek teljes mértékben alá kell támasztaniuk.
5. Minden hatékonysági vizsgálatot teljes mértékben figyelembe vett, részletes jegyzőkönyv szerint kell végrehajtani, amelyet írásban, a vizsgálat megkezdése előtt kell rögzíteni. A kísérleti állatok jóllétét állatorvosnak kell felügyelni, és azt a vizsgálati jegyzőkönyv összeállításakor és a vizsgálatok során a legnagyobb mértékben figyelembe kell venni.
6. A klinikai vizsgálatot (gyakorlati kipróbálást) – az indokolt esetek kivételével – a helyes klinikai gyakorlat megállapított elveivel összhangban kell végezni.
7. A gyakorlati kipróbálás megkezdése előtt meg kell szerezni és dokumentálni kell a vizsgálat során használt állatok tulajdonosának tájékoztatáson alapuló beleegyezését. Az állatok tulajdonosát különösen arról kell írásban tájékoztatni, hogy a vizsgálatban való részvétel milyen következményekkel jár a kezelt állatok azt követő ártalmatlanítása vagy a kezelt állatokból előállított élelmiszerek tekintetében.

**I.2.5. A különböző állatgyógyászati készítményekre, illetve forgalombahozatali engedéllyel kapcsolatos dokumentációra vonatkozó részletes követelmények**

1. A különböző állatgyógyászati készítményekre, illetve a forgalombahozatali engedéllyel kapcsolatos dokumentációk egyes típusaira vonatkozó részletes követelményeket e melléklet következő szakaszai határozzák meg:
  - a) a II. szakasz a nem biológiai állatgyógyászati készítményekre irányuló kérelmek egységes követelményeit ismerteti;
  - b) a III. szakasz a biológiai állatgyógyászati készítményekre irányuló kérelmek egységes követelményeit ismerteti:
    - i. a IIIa. szakasz a nem immunológiai biológiai állatgyógyászati készítményekre irányuló kérelmek egységes követelményeit ismerteti;
    - ii. a IIIb. szakasz az immunológiai állatgyógyászati készítményekre irányuló kérelmek egységes követelményeit ismerteti;
  - c) a IV. szakasz a forgalombahozatali engedéllyel kapcsolatos dokumentáció egyedi típusaira vonatkozó követelményeket ismerteti;
  - d) az V. szakasz az állatgyógyászati készítmények különleges típusaira vonatkozó dokumentáció követelményeit ismerteti.

## II. SZAKASZ

### A NEM BIOLÓGIAI ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEKRE VONATKOZÓ KÖVETELMÉNYEK

A IV. szakaszban meghatározott, eltérő rendelkezések hiányában az állatgyógyászati készítményekre – a biológiai állatgyógyászati készítmények kivételével – a következő részletes követelmények vonatkoznak.

#### II.1. 1. RÉSZ: A dokumentáció összefoglalása

Lásd az I. szakaszt.

#### II.2. 2. RÉSZ: Minőségre vonatkozó dokumentáció (fizikai-kémiai, biológiai vagy mikrobiológiai adatok)

##### II.2A. Termékleírás

##### II.2A1. Minőségi és mennyiségi összetétel

1. A minőségi összetétel a gyógyszer valamennyi összetevője esetében az alábbiak megnevezése vagy leírása:
  - a) hatóanyag(ok);



- b) segédanyagok, a segédanyagok összetevői, bármilyen is azok jellege és felhasznált mennyisége, ideértve a színezékeket, a tartósítószerkeket, az adjuvánsokat, a stabilizátorokat, a sűrítőanyagokat, az emulgeálószereket, az ízesítő- és aromaanyagokat is;
  - c) az állatoknak szájon át vagy más módon alkalmazandó állatgyógyászati készítmények külsejét bevonó összetevők, úgymint kapszulák, zselatinkapszulák, intraruminális eszközök;
  - d) a készítmény közvetlen csomagolására és – szükség esetén – külső csomagolására vonatkozó releváns adatok, valamint – adott esetben – a csomagolás lezárási módjával és az azon eszközökre vonatkozó adatokkal, amelyeket a gyógyszer alkalmazására vagy beadására használnak, és amelyek a gyógyszerrel együtt kerülnek kiszerelésre.
2. Az állatgyógyászati készítmények összetevőinek leírásakor használandó szokásos terminológia a 8. cikk egyéb rendelkezéseinek alkalmazásától függetlenül az alábbiakat jelenti:
  - a) az Európai Gyógyszerkönyvben – vagy ennek hiányában valamelyik tagállam nemzeti gyógyszerkönyvében – szereplő anyagok tekintetében az érintett monográfia főcíme az érintett gyógyszerkönyvre való hivatkozással;
  - b) egyéb anyagok tekintetében az Egészségügyi Világszervezet (WHO) által javasolt nemzetközi szabadnév (INN), amely mellett fel lehet tüntetni más szabadnevet is, vagy ezek hiányában a pontos tudományos megnevezés;
  - c) azon összetevőknél, amelyek nem rendelkeznek nemzetközi szabadnévvel vagy pontos tudományos megnevezéssel, azt adják meg, hogy hogyan és miből állították elő őket, megfelelő esetben egyéb fontos adatokkal kiegészítve;
  - d) a színezékek tekintetében meg kell adni a 2009/35/EGK európai parlamenti és tanácsi irányelv által a színezékekhez rendelt »E«-számot.
3. Az állatgyógyászati készítményekben található összes hatóanyag és segédanyag mennyiségi összetételeként meg kell adni minden egyes hatóanyag és segédanyag adott gyógyszerforma szerinti tömegét, illetve biológiai aktivitását egységekben, az egy adagolási egységre, egy tömeg- vagy térfogategységre jutó egységszám meghatározásával.
4. A kémiaiailag nem meghatározható anyagokra az egységben kifejezett biológiai aktivitást kell alkalmazni. Ha a biológiai aktivitás tekintetében nemzetközi egységet határoztak meg, ezt kell használni. Ha nem állapítottak meg nemzetközi egységet, a biológiai aktivitás egységeit úgy kell kifejezni, hogy az anyag aktivitása – adott esetben az Európai Gyógyszerkönyv egységeinek alkalmazása révén – egyértelműen azonosítható legyen.
5. A mennyiségi összetételt a következők egészítik ki:
  - a) egyadagos készítmények esetében: a kiszerelési egységben található minden hatóanyag tömegét vagy egységben kifejezett biológiai aktivitását meg kell adni, figyelembe véve a készítmény alkalmazásra kerülő térfogatát, adott esetben a készítmény feloldása után;
  - b) cseppekben alkalmazandó állatgyógyászati készítmények esetében: meg kell adni minden hatóanyagnak az egy csepre vagy az 1 ml-ben vagy 1 g-ban lévő cseppszámra eső tömegét, illetve biológiai aktivitását egységekben kifejezve;
  - c) mért mennyiségekben alkalmazandó gyógyszerformák esetében: minden hatóanyagnak a mért mennyiségre eső tömegét vagy egységekben kifejezett biológiai aktivitását kell megadni.
6. Meg kell adni a vegyületeik vagy származékaik formájában jelenlevő hatóanyagok össztömegben kifejezett mennyiségét, valamint – ha ez szükséges vagy fontos – a molekula aktív elemének vagy elemeinek tömegét.
7. Az olyan hatóanyagot tartalmazó állatgyógyászati készítmények esetében, amelyre az Unióban először nyújtottak be forgalombahozatali engedély iránti kérelmet, a só vagy hidrát hatóanyagok mennyiségét szisztematikusan a molekula aktív elemének vagy elemeinek tömege alapján kell megadni. Ugyanezen hatóanyaggal kapcsolatosan az összes – ezt követően a tagállamokban engedélyezett – állatgyógyászati készítmény mennyiségi összetételét a továbbiakban így kell megadni.

**II.2A2. Termékfejlesztés**

1. A készítmény összetételéhez, az összetevők, a csomagolás megválasztásához, a segédanyagoknak a késztermékben betöltött tervezett funkciójához, továbbá a késztermék gyártási módszeréhez magyarázatot kell fűzni, ideértve a módszer megválasztásának indokolását, emellett a késztermék tekintetében használt sterilizálás módszerét és/vagy aseptikus eljárásokat részletesen ismertetni kell. E magyarázatot tudományos gyógyszerfejlesztési adatokkal kell alátámasztani. A rámérést is fel kell tüntetni, annak indoklásával együtt. A mikrobiológiai jellemzőknek (mikrobiológiai tisztaság és antimikrobiális aktivitás) és a használati utasításoknak bizonyítottan alkalmasnak kell lenniük az állatgyógyászati készítmény forgalombahozatali engedélyére vonatkozó kérelmezési dokumentációban meghatározott tervezett felhasználásra.
2. A késztermék és az elsődleges csomagolás közötti kölcsönhatásra irányuló vizsgálatot kell benyújtani, ha felmerül az ilyen kölcsönhatás lehetősége, különösen, ha injekciós készítményekről van szó.
3. A javasolt csomagméreteket a javasolt alkalmazási móddal, az adagolással és a célállatfajokkal összefüggésben kell megindokolni, különösen az antimikrobiális (ható)anyagok tekintetében.
4. Ha a késztermékhez adagoló eszközt is adnak, az adag(ok) pontosságát igazolni kell.
5. Ha ajánlott kapcsolódó vizsgálatot (pl. diagnosztikai vizsgálatot) végezni a késztermékkel, meg kell adni a vizsgálattal kapcsolatos releváns információkat.
6. A takarmányban történő felhasználásra szánt állatgyógyászati készítmények esetében információval kell szolgálni a felhasználási arányról, a felhasználási utasításokról, a takarmánybeli homogenitásról, a takarmányokkal való kompatibilitásáról/a takarmányokban történő felhasználásra való alkalmasságról.

**II.2B. A gyártási módszer leírása**

1. A gyártási módszernek a forgalombahozatali engedély iránti kérelemhez a 8. cikk értelmében mellékelt leírását úgy kell megfogalmazni, hogy megfelelő áttekintést adjon az elvégzett műveletek jellegéről.
2. Ennek érdekében legalább az alábbiakat magában kell foglalnia:
  - a) a tényleges gyártási előírás a javasolt kereskedelmi tételek mérete(i) tekintetében, a felhasznált anyagok minden mennyiségi adatával. Meg kell említeni minden olyan anyagot, amely eltűnhet a gyártás során; a rámérést fel kell tüntetni;
  - b) a gyártás különböző szakaszait be kell mutatni, a folyamat üzemi körülményeire vonatkozó információval, ahol a leíró részeket folyamatábra kíséri;
  - c) folyamatos gyártás esetében a késztermék homogenitását biztosító óvintézkedések valamennyi részlete. Tájékoztatást kell adni arról, hogy miként határozzák meg a tételt (például időszakban, a termék mennyiségében kifejezve, vagy kifejezhető tartományként is);
  - d) a gyártásközi ellenőrzések listája, ideértve a gyártás azon szakaszát is, amelyben az ellenőrzést lefolytatják, valamint az elfogadási kritériumok;
  - e) a gyártási folyamat validálására szolgáló kísérleti vizsgálatok és adott esetben a gyártási nagyságrendben előállított tételek folyamatvalidálási rendszere;
  - f) steril készítmények esetében – ha a gyógyszerkönyvekben nem szereplő sterilizálási feltételeket alkalmaznak – a sterilizálás módszerét és/vagy a használt aseptikus eljárásokat részletesen ismertetni kell.

**II.2C. A kiindulási anyagok előállítása és ellenőrzése**

1. E pont alkalmazásában »kiindulási anyag« a hatóanyagok, a segédanyagok és a csomagolás (a közvetlen csomagolás a zárórendszerével, és adott esetben a külső csomagolás és bármilyen adagoló eszköz, amelyet az állatgyógyászati készítménnyel együtt szállítanak le).
2. A dokumentációnak tartalmaznia kell a kiindulási anyagok valamennyi tételének minőség-ellenőrzése tekintetében elvégzendő vizsgálatok specifikációit és adatait.
3. A kiindulási anyagokon végzett rutinvizsgálatokat a dokumentációban foglaltakkal azonos módon kell lefolytatni.

4. Ha a kiindulási anyag, hatóanyag vagy egy segédanyag tekintetében a gyógyszerek és az egészségügyi ellátás minőségével foglalkozó európai igazgatóság (EDQM) megfelelőségi tanúsítványt állított ki, akkor ez a tanúsítvány képezi az Európai Gyógyszerkönyv megfelelő monográfiájára történő hivatkozást.
5. Megfelelőségi tanúsítványra történő hivatkozás esetén a gyártónak írásban kell biztosítékot adnia a kérelmező részére, hogy a gyógyszerek és az egészségügyi ellátás minőségével foglalkozó európai igazgatóság által megadott megfelelőségi tanúsítvány kiállítása óta nem módosult a gyártási folyamat. Amennyiben a tanúsítványon kitöltik és aláírják a »hozzáférési rovat« mezőt, ezt a követelményt teljesítettnek kell tekinteni, további biztosíték szüksége nélkül.
6. A meghatározott specifikációnak való megfelelés bizonyítása érdekében a kiindulási anyagokra vonatkozóan analitikai bizonyítványokat kell benyújtani.

## II.2C1. **Hatóanyag(ok)**

1. Az előírt adatokat a (2)–(4) pontban részletezett három mód valamelyikének megfelelően kell benyújtani.
2. A következő adatokat kell közölni:
  - a) tájékoztatást kell adni a hatóanyag azonosításáról, szerkezetéről, továbbá fel kell sorolni a fizikai-kémiai és más releváns tulajdonságait, különösen azokat a fizikai-kémiai tulajdonságokat, amelyek érinthetik a hatóanyag ártalmatlanságát és hatékonyságát. Adott esetben a molekuláris szerkezetre vonatkozó bizonyítéknak tartalmaznia kell a sematikus aminosav-szekvenciát és a relatív molekuláris tömeget;
  - b) a gyártási folyamattal kapcsolatos információk között kell szerepeljen a hatóanyag gyártási folyamatának leírása, amely a kérelmezőnek a hatóanyag gyártására vonatkozó kötelezettségvállalását képviseli. A hatóanyag(ok) gyártásához szükséges valamennyi anyagot fel kell sorolni, és meg kell határozni azt, hogy az egyes anyagokat a folyamat során mikor használják. Információkat kell benyújtani az említett anyagok minőségére és ellenőrzésére vonatkozóan is. Információkat kell biztosítani arra vonatkozóan, hogy az anyagok megfelelnek a tervezett felhasználásuk szempontjából megfelelő előírásoknak;
  - c) a minőség-ellenőrzésre vonatkozó információknak tartalmazniuk kell az egyes kritikai lépések alkalmával elvégzett vizsgálatokat (ideértve az elfogadási kritériumokat is), a köztitermékek minőségére és ellenőrzésére vonatkozó információkat és a folyamatvalidálási és/vagy adott esetben az értékelő vizsgálatokat. Validálási adatokat kell tartalmazniuk továbbá adott esetben a hatóanyagra alkalmazott analitikai módszerekre vonatkozóan is;
  - d) a szennyeződésekre vonatkozó információk között fel kell tüntetni az előre jelezhető szennyeződések, a megfigyelt szennyeződések szintjeivel és jellegével együtt. Ezeknek tartalmazniuk kell továbbá adott esetben az e szennyeződések ártalmatlanságára vonatkozó információkat.
3. **Hatóanyag-törzsadatok**

Nem biológiai hatóanyag esetében a kérelmező gondoskodhat arról, hogy a hatóanyaggal kapcsolatos, (2) pontban szereplő információt a hatóanyag gyártója hatóanyag-törzsadatként közvetlenül az illetékes hatóságoknak nyújtsa be. Ebben az esetben a hatóanyag gyártójának meg kell adnia a kérelmezőnek minden olyan adatot (a hatóanyag-törzsadatok kérelmezőre vonatkozó része), amely a kérelmező számára szükséges lehet ahhoz, hogy felelősséget vállaljon az állatgyógyászati készítményért. A hatóanyag gyártója által a kérelmező részére továbbított adatok másolatát bele kell foglalni a gyógyászati készítmény dokumentációjába. A hatóanyag gyártójának írásban meg kell erősítenie a kérelmező felé, hogy biztosítja a tételek állandóságát, és a kérelmező értesítése nélkül nem változtat a gyártási folyamaton, illetve a specifikációkon.
4. A gyógyszerek és az egészségügyi ellátás minőségével foglalkozó európai igazgatóság (EDQM) által kiadott megfelelőségi tanúsítvány

A megfelelőségi tanúsítványt és a gyógyszerformára vonatkozó, a megfelelőségi tanúsítványban nem szereplő további releváns adatokat meg kell adni.

### II.2C1.1. Gyógyszerkönyvekben szereplő hatóanyagok

1. Az Európai Gyógyszerkönyvben vagy az Európai Gyógyszerkönyv monográfiájának hiányában valamelyik tagállami gyógyszerkönyvben meghatározott követelményeknek megfelelő hatóanyagokat úgy kell tekinteni, hogy azok eleget tesznek a 8. cikknek. Ebben az esetben az analitikai módszerek és eljárások leírását a megfelelő szakaszokban az érintett gyógyszerkönyvre vonatkozó megfelelő hivatkozás is helyettesítheti.
2. Azokban az esetekben, amikor az Európai Gyógyszerkönyv vagy valamely tagállam nemzeti gyógyszerkönyvének monográfiáiban szereplő specifikáció elégtelen az anyag minőségének biztosításához, az illetékes hatóságok a kérelmezőtől ennél részletesebb leírást kérhetnek, ideértve az egyes szennyeződésekre vonatkozó elfogadhatósági kritériumokat is a validált vizsgálati eljárásokkal együtt.
3. Az illetékes hatóságoknak tájékoztatniuk kell az adott gyógyszerkönyvért felelős hatóságokat. A forgalomba-hozatali engedély jogosultjának a gyógyszerkönyvi hatóság rendelkezésére kell bocsátania a vélelmezett hiányosságok részletes ismertetését és az alkalmazott kiegészítő specifikációkat.

### II.2C1.2. Gyógyszerkönyvekben nem szereplő hatóanyagok

1. Az egyetlen gyógyszerkönyvben sem szereplő hatóanyagokat a következő címekre tagolódó monográfia formájában kell leírni:
  - a) az összetevő neve, a II.2A1. szakasz (2) pontjában szereplő követelményeknek megfelelően, kiegészítve kereskedelmi vagy tudományos szinonimákkal;
  - b) az anyagnak az Európai Gyógyszerkönyvben használthoz hasonló formában meghatározott fogalma, amelyet a szükséges magyarázó bizonyíték kísér különösen a molekuláris szerkezet tekintetében. Ha az anyagok csak gyártási módszerükkel írhatók le, a leírásnak kellően részletesnek kell lennie ahhoz, hogy egy mind az összetétele, mind pedig hatásai tekintetében állandó anyagot jellemezzen;
  - c) az azonosítási módszereket le lehet írni az anyag gyártása során alkalmazott teljes technológiai folyamatok formájában, valamint a rutinszerűen elvégzendő vizsgálatok formájában is;
  - d) a tisztasági vizsgálatokat a várható minden egyes szennyeződést figyelembe véve kell leírni, ideértve különösen azokat, amelyek ártalmasak lehetnek, és szükség esetén azokat is, amelyek – figyelembe véve azon anyagkombinációkat, amelyekre a kérelem vonatkozik – kedvezőtlenül befolyásolhatják a gyógyszer stabilitását vagy torzíthatják az analitikai eredményeket;
  - e) a késztermékkel kapcsolatos paramétereket, mint például a sterilitás ellenőrzéséhez szükséges vizsgálatokat és elfogadhatósági kritériumokat le kell írni, a módszereket pedig adott esetben validálni kell;
  - f) növényi vagy állati eredetű, összetett anyagok vonatkozásában különbséget kell tenni azon esetek között, amikor az összetett farmakológiai hatás teszi szükségessé az alapvető összetevők kémiai, fizikai vagy biológiai ellenőrzését, és amikor az alkotórészek egy vagy több csoportját tartalmazó anyagok hatása hasonló, amely utóbbi tekintetében általános vizsgálati módszer is elfogadható.
2. Ezeknek az adatoknak bizonyítaniuk kell, hogy a javasolt vizsgálati eljárások összessége elegendő a meghatározott forrásból származó hatóanyag minőségének ellenőrzésére.

### II. 2C1.3. A biológiai hasznosulást befolyásoló fizikai-kémiai jellemzők

A hatóanyagok általános leírása részeként a hatóanyagokra vonatkozó alábbi adatokat kell megadni, ha az állatgyógyászati készítmény biológiai hasznosulása ezektől függ:

- a) kristályforma és oldhatóság;
- b) részecskeméret;
- c) hidratációs fok;

- d) víz/olajmegoszlási hányados;
- e) a pK-/pH-értékek.

Az a)–c) pont nem vonatkozik a kizárólag oldott formában használt anyagokra.

## II.2C2. **Segédanyagok**

1. Az Európai Gyógyszerkönyvben vagy az Európai Gyógyszerkönyv monográfiájának hiányában valamelyik tagállami gyógyszerkönyvben meghatározott követelményeknek megfelelő segédanyagokat úgy kell tekinteni, hogy azok elegendő tesznek a 8. cikknek. Ebben az esetben az analitikai módszerek és eljárások leírását a megfelelő szakaszokban az érintett gyógyszerkönyvre vonatkozó megfelelő hivatkozás is helyettesítheti. Adott esetben a monográfia követelményeit további, az olyan paraméterek ellenőrzésére irányuló vizsgálatok egészíthetik ki, mint a részecskeméret, a sterilitás és/vagy az oldószermaradékok.
2. Gyógyszerkönyvi monográfia hiányában javaslatot kell tenni a specifikációra, és azt indoklással is el kell látni. A hatóanyag tekintetében a II.2C1.2.1. rész a)–e) pontjában a specifikációkkal kapcsolatban meghatározott követelményeket be kell tartani. A javasolt módszerek leírását és az azokat alátámasztó validálási adatokat be kell nyújtani.
3. Állatgyógyászati készítményekben való felhasználásra szánt színezékek esetében nyilatkozatot kell benyújtani arról, hogy azok megfelelnek a 2009/35/EK európai parlamenti és tanácsi irányelv<sup>(3)</sup> követelményeinek, kivéve a helyi alkalmazásra szánt állatgyógyászati készítményre, mint például gyógyszeres nyakörvekre vagy füljelzőkre vonatkozó forgalombahozatali engedély iránti kérelem esetét.
4. Nyilatkozatot kell benyújtani annak megerősítésére, hogy a használt színezékek megfelelnek a 231/2012/EU bizottsági rendeletben<sup>(4)</sup> megállapított tisztasági kritériumoknak.
5. Az újszerű segédanyagok – azaz állatgyógyászati készítményben az Unióban első alkalommal vagy új alkalmazási móddal használt segédanyag(ok) – tekintetében meg kell adni a gyártási adatokat, a jellemzést és az ellenőrzéseket, a bizonyító ártalmatlansági – klinikai és nem klinikai – adatokra történő kereszt-hivatkozással együtt. A színezékek tekintetében a 3. és 4. pontban említett megfelelőségi nyilatkozatok elegendőnek tekinthetők.

## II.2C3. **Csomagolás (tartályok és zárórendszerek)**

### II. 2C3.1. **Hatóanyag**

1. A hatóanyag tartályára és annak zárórendszerére vonatkozó információt meg kell adni, ezen belül azonosítani kell az összes közvetlen csomagolóanyagot és fel kell tüntetni azok specifikációit. A kívánt tájékoztatás terjedelme a hatóanyag halmazállapotától (folyékony, szilárd) függ.
2. Ha a javasolt forrásból származó hatóanyagra vonatkozó megfelelőségi tanúsítványt nyújtottak be, és az meghatározza a tartályt és annak zárórendszerét, az ezekre vonatkozó részletes információ az említett forrásból származó hatóanyag tekintetében helyettesíthető az érvényes megfelelőségi tanúsítványra való hivatkozással.
3. Ha a javasolt forrásból származó hatóanyagra vonatkozóan törzsadatokat nyújtottak be, és azok meghatározzák a tartályt és annak zárórendszerét, az ezekre vonatkozó részletes információ az említett forrásból származó hatóanyag tekintetében helyettesíthető a hatóanyag-törzsadatokra való hivatkozással.

### II. 2C3.2. **Késztermék**

1. A késztermék tartályára és annak zárórendszerére és bármely eszközére vonatkozó információt meg kell adni, ezen belül azonosítani kell az összes közvetlen csomagolóanyagot és fel kell tüntetni azok specifikációit. A kívánt tájékoztatás terjedelme az állatgyógyászati készítmény alkalmazási módjától és a gyógyszerforma halmazállapotától (folyékony, szilárd) függ.

<sup>(3)</sup> Az Európai Parlament és a Tanács 2009/35/EK irányelve (2009. április 23.) a gyógyszerekhez hozzáadható színezőanyagokról (HL L 109., 2009.4.30., 10. o.).

<sup>(4)</sup> A Bizottság 231/2012/EU rendelete (2012. március 9.) az 1333/2008/EK európai parlamenti és tanácsi rendelet II. és III. mellékletében felsorolt élelmiszer-adalékanyagok specifikációinak meghatározásáról (HL L 83., 2012.3.22., 1. o.).

2. Gyógyszerkönyvi monográfia hiányában javaslatot kell tenni a specifikációra, és azt indoklással is el kell látni.
3. Az Unióban első alkalommal használt olyan csomagolóanyagokat illetően, amelyek érintkeznek a termékkel, be kell mutatni az összetételükre, gyártásukra és ártalmatlanságukra vonatkozó információt.

#### II.2C4. **Biológiai eredetű anyagok**

1. Az állatgyógyászati készítmények gyártása során használt minden biológiai (emberi, állati, növényi vagy mikroorganizmus-) eredetű anyag forrására, feldolgozására, jellemzésére és ellenőrzésére vonatkozó információt meg kell adni, ideértve a vírusbiztonsági adatokat, a vonatkozó iránymutatásokkal összhangban.
2. Dokumentációt kell benyújtani annak bizonyítása érdekében, hogy a fertőző szivacsos agyvelőbántalom (TSE) átvitele tekintetében releváns állatfajoktól származó anyagok megfelelnek az állati szivacsos agyvelőbántalom kórokozóinak emberi felhasználásra szánt és állatgyógyászati készítmények útján történő átviteli kockázatának minimálisra csökkentéséről szóló iránymutatásnak, valamint az Európai Gyógyszerkönyv megfelelő monográfiájának. A gyógyszerek és az egészségügyi ellátás minőségével foglalkozó európai igazgatóság (EDQM) által kiadott megfelelőségi tanúsítványok – az Európai Gyógyszerkönyv vonatkozó monográfiájára való hivatkozással – felhasználhatók a megfelelés bizonyítására.

#### II.2D. **Az izolált köztitermékeken végzett gyártásközi ellenőrző vizsgálatok**

1. E szakasz alkalmazásában »izolált köztitermék« olyan részben feldolgozott anyag, amelyet meghatározott ideig lehet tárolni, és amelyet további feldolgozási lépés(ek)nek kell alávetni a késztermékké alakulása előtt.
2. Minden egyes köztitermékre specifikációt kell megállapítani, az analitikai módszereket le kell írni és validálni kell, adott esetben.
3. A köztitermék elsődleges csomagolására vonatkozó információt meg kell adni, ha a csomagolás eltér a késztermékétől.
4. A köztitermék eltarthatósági idejét és tárolási feltételeit a stabilitásvizsgálatok eredményeként adódó adatok alapján meg kell határozni.

#### II.2E. **A készterméken végzett ellenőrző vizsgálatok**

1. A késztermék ellenőrzése céljából egy tételnek minősül a gyógyszerforma minden olyan mennyiségi egysége, amely ugyanazon kiindulási anyagmennyiségből származik, és amelyek ugyanazon gyártási és/vagy sterilizálási folyamatokon ment keresztül. Folyamatos gyártás esetén a tétel meghatározható időszakban, a termék mennyiségében kifejezve, vagy kifejezhető tartományként is.
2. A készterméken végzett vizsgálatokat fel kell sorolni. A javasolt specifikációt meg kell indokolni. Meg kell adni és indokolni kell azon vizsgálatok gyakoriságát is, amelyekre nem rutinszerűen kerül sor. A felszabadításra vonatkozó elfogadhatósági kritériumokat fel kell tüntetni.
3. A dokumentációnak tartalmaznia kell a készterméken a felszabadításkor végzett ellenőrző vizsgálatokkal és validálásukkal kapcsolatos adatokat. Ezeket a következő követelményekkel összhangban kell benyújtani.
4. Ha az Európai Gyógyszerkönyvben vagy – ennek hiányában valamely tagállam nemzeti gyógyszerkönyvében – található általános monográfiákban nem szereplő vizsgálati eljárásokat és elfogadhatósági kritériumokat alkalmaznak, ezen eljárásokat és kritériumokat meg kell indokolni annak bizonyításával, hogy a késztermék megfelelne az adott gyógyszerkönyvben az adott gyógyszerformára meghatározott minőségi követelményeknek, ha ezeknek a monográfiáknak megfelelően vizsgálnák.

**II.2E1. A késztermék általános jellemzői**

1. A készterméken elvégzett vizsgálatok közé mindig be kell iktatni egyes, a termék általános jellemzőire irányuló vizsgálatokat. Ezek a vizsgálatok adott esetben az átlagos tömeg/térfogat és az ettől való legnagyobb eltérés ellenőrzéséből, mechanikai, fizikai vizsgálatokból, a külső megjelenéssel és a fizikai jellemzőkkel, úgymint pH-érték, részecskeméret, kapcsolatos vizsgálatából állnak. A kérelmezőnek minden ilyen jellemzőre meg kell adnia a szabványos értékeket és az elfogadhatósági kritériumokat.
2. A vizsgálatok körülményeit és adott esetben az alkalmazott műszereket/készülékeket és szabványokat kellő részletességgel ismertetni kell minden olyan esetben, amikor azok nem szerepelnek az Európai Gyógyszerkönyvben vagy valamelyik tagállam nemzeti gyógyszerkönyvében; ugyanezt az eljárást kell alkalmazni azokban az esetekben, amikor a gyógyszerkönyvekben előírt módszerek nem alkalmazhatók.

**II. 2E2. A hatóanyag(ok) azonosítása és mintaelemzése**

1. A hatóanyag(ok) azonosítását és mintaelemzését vagy egy gyártási tételből származó reprezentatív mintán, vagy több adagolási egység egyedi analízisével kell elvégezni.
2. Megfelelően indokolt esetek kivételével a késztermékben található hatáserősség legnagyobb elfogadható eltérése a gyártás idején nem haladhatja meg a  $\pm 5\%$ -ot.
3. Bizonyos kivételes esetekben, különlegesen összetett keverékeknél, amikor a nagy számban vagy igen kis mennyiségben jelen lévő hatóanyag mintaelemzéséhez nehezen kivitelezhető, bonyolult vizsgálatokra lenne szükség minden egyes gyártási tételnél, a késztermék egy vagy több hatóanyagának mintaelemzésétől el lehet tekinteni; azzal a kifejezett feltétellel, hogy ezeket a gyártás közbenső szakaszaiban végzik el. Ez az egyszerűsített eljárás nem terjeszthető ki az érintett anyagok jellemzésére. Az egyszerűsített eljárást mennyiségi vizsgálati módszerrel kell kiegészíteni, amely az illetékes hatóság számára lehetővé teszi annak ellenőrzését, hogy az állatgyógyászati készítmény a forgalomba hozatala után is megfelel-e a specifikációinak.
4. *In vivo* vagy *in vitro* biológiai teszt kötelező minden olyan esetben, amikor a fizikai-kémiai módszerek nem adnak megfelelő információt a termék minőségéről. Az ilyen tesztnek – ha lehetséges – referenciaanyagokat és olyan statisztikai analízist kell tartalmaznia, amely lehetővé teszi a konfidenciaszintek kiszámolását. Ha ezeket a vizsgálatokat a készterméken nem lehet elvégezni, akkor a gyártási folyamat minél későbbi közbenső szakaszában kell lefolytatni őket.
5. Az egyes bomlástermékek és az összes bomlástermék tekintetében fel kell tüntetni a közvetlenül a gyártás után elfogadható maximális határértékeket. A bomlástermékek specifikációba való felvételét vagy abból való elhagyását indokolni kell.

**II. 2E3. A segédanyagok összetevőinek azonosítása és mintaelemzése**

Az azonosítási vizsgálat és az alsó és felső határérték vizsgálata kötelező valamennyi antimikrobiális tartósítószer és bármilyen más olyan segédanyag esetében, amely a hatóanyag biológiai hasznosulását befolyásolhatja, kivéve, ha a biológiai hasznosulás más, megfelelő vizsgálatokkal garantálható. Az azonosítási vizsgálat és a felső határérték vizsgálata kötelező valamennyi antioxidáns és bármilyen más olyan segédanyag esetében, amely az élettani funkciókat kedvezőtlenül befolyásolhatja, az antioxidánsokon a felszabadításkor az alsó határérték vizsgálatát is el kell végezni.

**II. 2E4. Mikrobiológiai ellenőrzések**

A mikrobiológiai vizsgálatokra, mint például a sterilitási és a bakteriális endotoxinokra irányuló vizsgálatokra vonatkozó adatoknak minden olyan esetben szerepelniük kell az analitikai adatok között, amikor az ilyen vizsgálatokat a termék minőségének ellenőrzése érdekében rutinszerűen kell elvégezni.

**II. 2E5. A tételek állandósága**

Az egyes tételekben lévő termékek megegyező minőségének garantálására és a specifikációknak való megfelelés bizonyítására meg kell adni a javasolt gyártóhely(ek)en a leírt gyártási folyamat szerint gyártott, általában [3] tételen elvégzett valamennyi vizsgálat eredményét tartalmazó, a gyártási tételekre vonatkozó adatokat.

**II. 2E6. Egyéb ellenőrzések**

A gyógyszer minőségének megerősítéséhez szükségesnek ítélt bármely más vizsgálatot ellenőrizni kell.

**II.2F. Stabilitásvizsgálat****II.2F1. Hatóanyag(ok)**

1. A hatóanyag tekintetében ismételt vizsgálati időszakot és tárolási körülményeket kell meghatározni, kivéve, ha a késztermék gyártója teljes egészében újravizsgálja a hatóanyagot közvetlenül annak a késztermék gyártása során való felhasználása előtt.
2. Stabilitási adatokat kell bemutatni annak bizonyítása érdekében, hogy miként változik a hatóanyag minősége az idővel számos különböző környezeti tényező hatására, és hogy alátámaszák a meghatározott ismételt vizsgálati időszakot és adott esetben a tárolási körülményeket. Ismertetni kell az elvégzett stabilitásvizsgálatok típusát, az alkalmazott vizsgálati terveket (jegyzőkönyveket) és analitikai eljárásokat, valamint azok validálását a részletes eredményekkel együtt.
3. Ha a javasolt forrásból származó hatóanyagra vonatkozó megfelelőségi tanúsítványt nyújtottak be, és az meghatározza az ismételt vizsgálati időszakot és a tárolási körülményeket, az említett forrásból származó hatóanyag tekintetében a stabilitási adatok helyettesíthetők az érvényes megfelelőségi tanúsítványra való hivatkozással.
4. Ha a javasolt forrásból származó hatóanyagra vonatkozóan törzsadatokat nyújtottak be, és azok meghatározzák a stabilitási adatokat, az említett forrásból származó hatóanyag tekintetében a stabilitásra vonatkozó részletes információ helyettesíthető a hatóanyag-törzsadatokra való hivatkozással.

**II.2F2. Késztermék**

1. Leírást kell adni azokról a vizsgálatokról, amelyekkel a kérelmező az eltarthatósági időt, az ajánlott tárolási körülményeket és az eltarthatósági időtartam végére érvényes specifikációkat meghatározta.
2. Ismertetni kell az elvégzett stabilitásvizsgálatok típusát, az alkalmazott vizsgálati terveket (jegyzőkönyveket) és analitikai eljárásokat, valamint azok validálását a részletes eredményekkel együtt.
3. Ha a készterméket az alkalmazás előtt fel kell oldani vagy hígítani kell, a feloldott/hígított termék javasolt eltarthatósági idejét, valamint az arra vonatkozó specifikációt – a megfelelő stabilitási adatokkal alátámasztva – meg kell adni.
4. Többadagos tartályoknál adott esetben ismertetni kell a stabilitási adatokat a termék eltarthatósági idejének igazolására az adagok megkezdését vagy a termék felnyitását követően, továbbá a már használatban lévő termékre érvényes specifikációt is meg kell határozni.
5. Ha a késztermékben bomlástermékek keletkezhetnek, a kérelmezőnek ezeket be kell jelentenie, és fel kell tüntetnie az alkalmazott azonosítási módszereket és vizsgálati eljárásokat.
6. Ha a stabilitási adatok azt mutatják, hogy a hatóanyag kimutathatósága a tárolás során hanyatlik, a készterméken végzett ellenőrző vizsgálatok leírásának ki kell terjednie adott esetben az ezen anyagban végbement változásoknak a kémiai, szükség esetén toxiko-farmakológiai vizsgálatára, valamint lehetőség szerint a bomlástermékek jellemzésére és/vagy mintaelmzésére.
7. Az egyes bomlástermékek és az összes bomlástermék tekintetében fel kell tüntetni és indokolni kell az eltarthatósági idő végén elfogadható maximális határértékeket.
8. A stabilitásvizsgálat eredményei alapján a készterméken az eltarthatósági ideje alatt végzett vizsgálatokat és azok elfogadhatósági kritériumait fel kell sorolni és indokolni kell.
9. A következtetéseknek tartalmazniuk kell az elemzések eredményét, és meg kell indokolniuk az ajánlott tárolási körülmények mellett javasolt eltarthatósági időt, és adott esetben a már használatban lévő termék eltarthatósági idejét.



10. A takarmányban történő felhasználásra szánt állatgyógyászati készítmények esetében információval kell szolgálni emellett a takarmányhoz történő hozzáadást követő stabilitásról és javasolt eltarthatósági időről. Meg kell adni azon gyógyszeres takarmányok specifikációját, amelyeket az ajánlott felhasználási utasításokkal összhangban ezen állatgyógyászati készítmények felhasználásával gyártottak.

## II.2G. **Egyéb információk**

A dokumentáció e pontjába az állatgyógyászati készítmény minőségével kapcsolatos, az e részben máshol nem tárgyalt információk is felvehetők.

## II.3. **3. RÉSZ: Az ártalmatlanságra vonatkozó dokumentáció (ártalmatlansági és maradékanyag-vizsgálatok)**

1. Minden vizsgálati jelentésnek tartalmaznia kell a következőket:
- a vizsgálati terv (jegyzőkönyv) másolata;
  - adott esetben a helyes laboratóriumi gyakorlat betartására vonatkozó nyilatkozat;
  - az alkalmazott módszerek, készülékek és anyagok leírása;
  - a vizsgálati rendszer leírása és indoklása;
  - a kapott eredmények leírása, amelynek elegendő adatot kell tartalmaznia ahhoz, hogy az eredményeket a szerző általi értelmezéstől függetlenül kritikusán lehessen értékelni;
  - adott esetben az eredmények statisztikai elemzése;
  - az eredmények kifejtése, amelyben az észlelt és nem észlelt hatások szintjét, valamint bármely szokatlan eredményt megjegyzés kíséri;
  - a laboratórium neve;
  - a vizsgálatvezető neve;
  - aláírás és dátum;
  - a vizsgálat végzésének helye és a vizsgálat időtartama;
  - a rövidítések és kódok kifejtése, függetlenül attól, hogy ezek nemzetközileg elfogadottak-e vagy sem;
  - a matematikai és statisztikai eljárások leírása.
2. A közzétett szakirodalom is elfogadható, ha kellő mennyiségű adatot tartalmaz, és kellően részletes ahhoz, hogy lehetővé tegye a független értékelést. A kísérleti módszereket olyan részletességgel kell leírni, hogy megismételhetőek legyenek, és a vizsgálónak validálnia kell őket. Az olyan vizsgálatok összefoglalói, amelyek tekintetében nem áll rendelkezésre részletes jelentés, nem fogadhatók el érvényes dokumentációként. Ha az anyagot a maradékanyag-határérték (MRL) megállapítása céljából korábban értékelték bizonyos ártalmatlansági követelményeknek megfelelően, hivatkozni lehet az európai nyilvános MRL-értékelési jelentésekre (EPMAR). Az EPMAR-ra történő hivatkozás esetén nem kell benyújtani az MRL-értékelés részeként már értékelt vizsgálatokat; csak az MRL-értékelés keretében nem elérhető új vizsgálatokat kell közölni. Ha az expozíciós út (például a felhasználó tekintetében) nem egyezik meg az (EU) 2018/782 rendeletnek <sup>(\*)</sup> megfelelően alkalmazottal, új vizsgálatokra lehet szükség.

## II.3A. **Ártalmatlansági vizsgálatok**

1. Az ártalmatlanságra vonatkozó dokumentáció a következők értékelésére alkalmas:
- az állatgyógyászati készítmény esetleges mérgező hatása és bármely olyan veszélyes vagy nemkívánatos hatás, amely a célállatfajokban az alkalmazás javasolt körülményei mellett előfordulhat;

<sup>(\*)</sup> A Bizottság (EU) 2018/782 rendelete (2018. május 29.) a 470/2009/EK rendeletben említett kockázatértékelésre és kockázatkezelési ajánlásokra vonatkozó módszertani elvek meghatározásáról (HL L 132., 2018.5.30., 5. o.).

- b) azok az esetleges kockázatok, amelyeknek az állatgyógyászati készítménnyel kapcsolatba kerülő emberek ki vannak téve, például amikor a készítményt az állaton alkalmazzák;
- c) az állatgyógyászati készítmény használatából eredő esetleges környezeti kockázatok.

- 2. Egyes esetekben szükséges lehet az anyavegyület metabolitjainak vizsgálata is, amennyiben esetükben olyan maradékanyagokról van szó, amelyek aggodalomra adhatnak okot.
- 3. Egy állatgyógyászati készítményben első alkalommal vagy új alkalmazási módon használt segédanyagot hatóanyagként kell kezelni.

#### II.3A1. **A termék és hatóanyagának/hatóanyagainak pontos meghatározása**

- a) nemzetközi szabadnév (INN);
- b) az Elméleti és Alkalmazott Kémia Nemzetközi Uniója (IUPAC) által adott név;
- c) CAS (Vegyianyag Nyilvántartási Szolgálat nyilvántartási)-szám;
- d) terápiás, farmakológiai és kémiai besorolás;
- e) szinonimák és rövidítések;
- f) szerkezeti képlet;
- g) molekuláris képlet;
- h) molekulatömeg;
- i) tisztasági fok;
- j) a szennyeződések minőségi és mennyiségi összetétele;
- k) fizikai tulajdonságok leírása:
  - i. olvadáspont,
  - ii. forráspont,
  - iii. gőznyomás,
  - iv. vízben és szerves oldószerekben való oldhatóság gramm/literben kifejezve, a hőmérséklet feltüntetése mellett,
  - v. sűrűség,
  - vi. fénytörés, optikai forgatóképesség stb.;
- l) a termék formulációja.

#### II.3A2. **Farmakológia**

- 1. A farmakológiai vizsgálatok alapvető fontosságúak azoknak a mechanizmusoknak a tisztázásában, amelyek révén az állatgyógyászati készítmények terápiás hatásukat kifejtik, ezért ki kell térni a kísérleti és célállatfajokon végzett farmakológiai vizsgálatokra. Adott esetben kereszthivatkozások tehetők a dokumentáció 4. részében benyújtott vizsgálatokra.
- 2. Ha az állatgyógyászati készítmény toxikus válasz hiányában vagy a toxicitás kiváltásához szükséges adagnál kisebb adag mellett is farmakológiai hatásokat vált ki, ezt figyelembe kell venni az állatgyógyászati készítmény felhasználó tekintetében vett ártalmatlanságának értékelésekor.
- 3. Az ártalmatlansági dokumentációt mindig a laboratóriumi állatokon végzett farmakológiai kísérletek részleteinek és a célállaton folytatott klinikai vizsgálatok során tett releváns megfigyelések ismertetésének kell megelőznie.

##### II.3A2.1. **Farmakodinámia**

Információt kell benyújtani a hatóanyag(ok) hatásmechanizmusára vonatkozóan, az elsődleges és másodlagos farmakodinámiai hatásokra vonatkozó információkkal együtt az állatokkal kapcsolatos vizsgálatok kapcsán bekövetkezett bármely káros hatás megértésének elősegítése érdekében. A terápiás hatással összefüggő farmakodinámiai tulajdonságokról a dokumentáció 4A. részében kell részletesen beszámolni.

### II.3A2.2. **Farmakokinetika**

Adatokat kell biztosítani arról, hogy mi történik a hatóanyaggal és metabolitjaival a laboratóriumi állatokban, ideértve a felszívódást, az eloszlást, a metabolizmust és a kiválasztást (ADME) is. Az adatoknak a farmakológiai és toxikológiai vizsgálatokban megállapított dózis-hatás összefüggésekhez kell kapcsolódnuk, hogy meg lehessen határozni a megfelelő mértékű terhelést.

### II.3A3. **Toxicológia**

1. A toxikológiai dokumentáció tekintetében az Ügynökség által közzétett, a vizsgálatokkal kapcsolatos általános megközelítésre és az egyes vizsgálatokra vonatkozó iránymutatást kell követni. Általánosságban a toxicitási vizsgálatokat a hatóanyag(ok)on, nem pedig az összeállított terméken kell elvégezni, ettől kifejezetten eltérő rendelkezés hiányában.

2. Az állatokon végzendő vizsgálatokat régóta alkalmazott laboratóriumi állatokon kell lefolytatni, amelyek tekintetében (lehetőleg) rendelkezésre állnak korábbi adatok.

3. Egyszeri dózisú toxicitás

Az egyszeri dózis toxicitására vonatkozó vizsgálatot a következők előrejelzésére lehet használni:

- a célállatfajok heveny túladagolásának lehetséges hatásai;
- az embereken történő véletlen alkalmazás lehetséges hatásai;
- az ismételt dózisú vizsgálatokhoz használható adagok.

Az egyszeri dózis toxicitására vonatkozó vizsgálatok arra irányulnak, hogy feltárják az anyag heveny toxikus hatásait, valamint e hatások fellépéséig és enyhüléséig eltelt időt.

Az elvégzendő vizsgálatokat a felhasználói biztonsággal kapcsolatos tájékoztatásra tekintettel kell kiválasztani, például ha az állatgyógyászati készítmény felhasználója beléggzéssel vagy bőrön át feltehetően jelentős mértékben ki lesz téve az anyag hatásának, ezeket a terhelési módokat is vizsgálni kell.

4. Ismételt dózisú toxicitás

Az ismételt dózisú toxicitási vizsgálatok arra irányulnak, hogy felfedjék a vizsgált hatóanyag vagy a vizsgált hatóanyagok kombinációjának ismételt alkalmazásával okozott élettani és/vagy kóros elváltozásokat, és meghatározzák, hogy e változások miként függnek össze az adagolással.

Általában elegendő egy kísérletiállat-fajon elvégezni az ismételt dózisú toxicitásra vonatkozó vizsgálatot. Ez a vizsgálat a célállaton végzett vizsgálatokkal is helyettesíthető. A gyógyszer alkalmazásának gyakoriságát és módját, valamint a vizsgálat időtartamát a klinikai felhasználás javasolt körülményeit és/vagy a felhasználói terhelést figyelembe véve kell megválasztani. A kérelmezőnek meg kell indokolnia a vizsgálatok tárgykörét és időtartamát, valamint a kiválasztott adagokat.

5. Célállat-tolerancia

A II.4A4. részben (Célállat-tolerancia) foglalt követelményeknek megfelelően a célállatfajokon – a rendszerint a végleges formulációjú készítménnyel – végzett vizsgálatok során megfigyelt intolerancia jeleiről összefoglalót kell benyújtani. Az említett vizsgálatokat, az intoleranciát kiváltó adagokat, valamint az érintett fajokat és fajtákat azonosítani kell. A nem várt élettani változásokat is részletesen le kell írni. Az e vizsgálatokról szóló teljes jelentéseket a dokumentáció 4. részében kell szerepeltetni.

6. Reprodukciós toxicitás, ideértve a fejlődési toxicitást is

A reprodukcióra gyakorolt hatások vizsgálata

A tenyészállatokban való alkalmazásra szánt termékek tekintetében a reprodukciós szempontból vett ártalmatlanságra vonatkozó vizsgálatokat kell végezni a VICH GL43 szerint. A felhasználóra gyakorolt hatás értékeléséhez nem elvárt a laboratóriumi állatokon végzett reprodukciós toxicitásvizsgálatok elvégzése.

7. A fejlődési toxicitás vizsgálata

A célállatfajokban kiváltott hatások értékeléséhez nincs szükség fejlődési toxicitási vizsgálatokra a kizárólag nem tenyészállatokban való alkalmazásra szánt termékek tekintetében. Az egyéb termékek tekintetében a fejlődési toxicitást legalább egy fajban vizsgálni kell, amely lehet a célállatfaj is. Ha a vizsgálatot a célfajokon végzik, egy összefoglalót kell benyújtani, és a vizsgálatról szóló teljes jelentést bele kell foglalni a dokumentáció 4. részébe.

A felhasználó biztonságának értékelése tekintetében a megállapított iránymutatásokon (ideértve a VICH GL32-t és az OECD vizsgálatait) alapuló szabványos vizsgálatokkal összhangban álló szabványos fejlődési toxicitási vizsgálatokat kell végezni minden olyan esetben, amikor a felhasználó jelentős terhelése várható.

#### 8. Genotoxicitás

A genotoxikus hatás vizsgálatának célja, hogy felmérje azokat a változásokat, amelyeket egy anyag a sejtek genetikai anyagában okozhat. Az állatgyógyászati készítményben első alkalommal történő felhasználásra szánt minden anyagot meg kell vizsgálni genotoxikus tulajdonságai tekintetében.

A hatóanyag(ok)on szabványos genotoxicitási vizsgálatosorozatot kell végezni a megállapított iránymutatásokon (ideértve a VICH GL23-at és az OECD vizsgálatait) alapuló szabványos vizsgálatokkal.

#### 9. Karcinogenitás

Az arra vonatkozó döntés során, hogy szükség van-e karcinogenitási vizsgálatra, figyelembe kell venni a genotoxicitási vizsgálatokat, a struktúra-aktivitás kapcsolatokat és az ismételt dózisu toxicitási vizsgálatok során tett azon megállapításokat, amelyek a hiper-/neoplasztikus elváltozások eshetőségét igazolják.

A toxicitás mechanizmusa tekintetében bármely ismert fajspecifitást figyelembe kell venni, a vizsgált fajok, a célállatfajok és az emberek metabolizmusa közötti bármely eltéréssel együtt.

A karcinogenitási vizsgálatot a megállapított iránymutatásokon (ideértve a VICH GL28-at és az OECD vizsgálatait) alapuló szabványos vizsgálatok szerint kell elvégezni.

#### 10. Kivételek

Ha egy állatgyógyászati készítményt helyi alkalmazásra szánnak, a célállatfajon el kell végezni a szisztémás felszívódásra vonatkozó vizsgálatokat. Amennyiben bizonyítást nyer, hogy a szisztémás felszívódás elhanyagolható, az ismételt dózisu toxicitási vizsgálatokat, a reprodukciós és fejlődési toxicitási vizsgálatokat és a karcinogenitási vizsgálatokat el lehet hagyni, kivéve, ha:

- a) a tervezett alkalmazási körülmények között feltételezhető, hogy az állatgyógyászati készítményt az állat lenyeli, vagy
- b) a tervezett alkalmazási körülmények között az állatgyógyászati készítmény felhasználójának terhelése várható.

### II.3A.4. További előírások

#### II.3A.4.1. Egyedi vizsgálatok

Az anyagok meghatározott csoportjai tekintetében, vagy ha az állatokon ismételt dózisu vizsgálatokban észlelt hatások például immuntoxikológiai, neurotoxikológiai hatásokat vagy az endokrin rendszer rendellenességét jelzik, további vizsgálatot kell végezni, például szenzibilizációs vizsgálatokat vagy késleltetett neurotoxikológiai vizsgálatokat. A termék jellegétől függően kiegészítő vizsgálatok elvégzésére lehet szükség a toxikus hatás vagy az irritációs potenciál mögöttes mechanizmusának felmérésére.

A bőr és a szem esetleges expozíciójával járó termékek tekintetében gondoskodni kell irritációs és szenzibilizációs vizsgálatokról. Ezeket a vizsgálatokat a végleges formulációjú készítményen kell végezni.

Az ilyen vizsgálatok tervezésekor és eredményeik értékelésekor a legújabb tudományos ismereteket és a megállapított iránymutatást figyelembe kell venni.

#### II.3A.4.2. Embereken végzett megfigyelések

Tájékoztatást kell adni arról, hogy az állatgyógyászati készítmény farmakológiailag aktív anyagait használják-e gyógyszerként a humán gyógyászatban. Ha igen, össze kell foglalni az emberen megfigyelt hatásokat (a mellékhatásokat is beleértve) és ezek okait, olyan mélységben, amennyire az állatgyógyászati készítmény ártalmatlanságának értékelése szempontjából fontosak lehetnek, adott esetben a szakirodalomban szereplő eredményekre is kitérve; ha magukat az állatgyógyászati készítményben felhasznált összetevőket a humán gyógyászatban gyógyszerként nem, vagy már nem alkalmazzák, akkor ennek okait is meg kell adni, ha azok nyilvánosak.

### II.3A.4.3. A rezisztencia kialakulása és az embereket illetően fennálló, kapcsolódó kockázatok

Az e pontban leírt adatkövetelmények az antibakteriális anyagokhoz kapcsolódnak, és nem feltétlenül alkalmazandók teljeskörűen az antimikrobiális szerek egyéb típusaira (nevezetesen az antivirális szerekre, a gombaölő szerekre és a protozoaellenes szerekre), jóllehet elvben e követelményeket adott esetben be kell tartani.

E készítmények tekintetében szükség van az állatgyógyászati készítmény használatával összefüggő, az emberi egészség szempontjából releváns, rezisztens baktériumok és a rezisztencia determinánsai esetleges megjelenésével kapcsolatos adatokra. Ebből a szempontból különösen az fontos, hogy a rezisztencia milyen mechanizmusok szerint alakul ki és szelektálódik. A kérelmezőnek szükség esetén olyan intézkedésekre kell javaslatot tennie, amelyek korlátozzák az állatgyógyászati készítmény tervezett felhasználásából eredő rezisztencia kialakulását.

A termék célállatfajokban történő klinikai felhasználása tekintetében releváns, rezisztenciával kapcsolatos adatokat illetően a II.4A2. részzel összhangban kell eljárni. Adott esetben kereszthatkozásokat kell tenni a II.4A2. részben szereplő adatokra.

1. Az élelmiszer-termelő állatok tekintetében a kockázatértékelésnek ki kell térnie a következőkre:
  - a) az emberi betegséggel összefüggésbe hozható azon rezisztens baktériumoknak vagy a rezisztencia azon determinánsainak (zoonózisbaktériumok és/vagy kommenzális baktériumok) azonosítása, amelyek az antimikrobiális állatgyógyászati készítmények célállatfajokban történő használatával szelektálódnak (veszélyazonosítás);
  - b) az azonosított veszély(ek) célállatfajokból történő kijutásának valószínűsége a vizsgált állatgyógyászati készítmény alkalmazásának eredményeként;
  - c) annak valószínűsége, hogy az emberek ezt követően élelmiszer útján vagy közvetlen érintkezéssel ki vannak téve az azonosított veszély(ek)nek, valamint az emberi egészséget érő következmények (káros egészségügyi hatások). Útmutatás elérhető a VICH GL27-ben és az uniós iránymutatásokban.
2. A kedvtelésből tartott állatok tekintetében az embereket vagy a közegészséget érő kockázatok mérlegelésekor a következőkre kell kitérni:
  - a) az emberi betegséggel összefüggésbe hozható azon rezisztens baktériumoknak vagy a rezisztencia azon determinánsainak azonosítása, amelyek az antimikrobiális állatgyógyászati készítmények célállatfajokban történő használatával szelektálódnak;
  - b) a célállatfajokban meglévő zoonózisbaktériumokkal és/vagy kommenzális baktériumokkal való terhelés becslése a vizsgált állatgyógyászati készítmény alkalmazási feltételei alapján;
  - c) az antimikrobiális rezisztenciával való további emberi terhelés figyelembevétele, és a terhelésből eredő, emberi egészségre ható következmények.
3. A környezeti rezisztenciával is foglalkozni kell.

### II.3A5. Felhasználói biztonság

Ennek a szakasznak tartalmaznia kell a II.3A–II.3A4. részben megállapított hatások értékelését, és ezeket a termékkel való emberi terhelés típusához és mértékéhez kell viszonyítani, annak érdekében, hogy megfelelő felhasználói figyelmeztetéseket és más kockázatkezelési intézkedéseket lehessen kialakítani.

A felhasználói biztonság kapcsán az állatgyógyászati készítmények bizottságának (CVMP) iránymutatásaival összhangban kell eljárni.

### II.3A6. Környezeti kockázatértékelés

1. Környezeti kockázatértékelést kell végezni azon esetlegesen káros hatások értékelése érdekében, amelyeket az állatgyógyászati készítmény használata okozhat a környezetben, továbbá az ilyen hatásokból eredő kockázatok azonosítása érdekében. Az értékelés során meg kell határozni azokat az óvintézkedéseket is, amelyek az említett kockázatok mérsékléséhez szükségesek lehetnek.
2. Az értékelés két szakaszból áll. Az értékelés első szakaszát minden esetben el kell végezni. Az értékelés részletes adatait az Ügynökség által közzétett iránymutatással összhangban kell benyújtani. Ebben fel kell tüntetni a termék okozta esetleges környezetterhelést, továbbá a bármely ilyen terheléshez kapcsolódó kockázat szintjét, figyelembe véve különösen a következőket:
  - a) a célállatfajok és az alkalmazás javasolt módja;
  - b) az alkalmazás módszere és különösen annak valószínűsége, hogy a termék közvetlenül a környezeti rendszerekbe kerül;

- c) a készítménynek, hatóanyagának vagy bomlástermékeinek a kezelt állatok által a környezetbe történő kiválasztása; az így kiválasztott anyagok perzisztenciája;
- d) a fel nem használt állatgyógyászati készítmények vagy más hulladéktermékek ártalmatlanítása.

3. A második szakaszban további külön vizsgálatot kell elvégezni az Ügynökség által közzétett iránymutatással összhangban arról, hogy mi történik a termékkel, és milyen hatást gyakorol bizonyos ökoszisztémákra. A termék által okozott potenciális környezetterhelés mértékét, valamint az érintett anyag(ok) – beazonosított kockázat esetében ideértve a metabolitokat is – fizikai/kémiai, farmakológiai és/vagy toxikológiai tulajdonságaira vonatkozóan rendelkezésre álló azon információkat, amelyeket az e rendelet által előírt egyéb vizsgálatok és kísérletek során szereztek, figyelembe kell venni.
4. Az élelmiszer-termelő fajoknak szánt készítmények tekintetében a perzisztens, bioakkumulatív és mérgező (PBT) vagy nagyon perzisztens és nagyon bioakkumulatív anyagokat (vPvB) a 1907/2006/EK európai parlamenti és tanácsi rendelet<sup>(9)</sup> (REACH-rendelet) XIII. mellékletében foglalt kritériumok szerint kell osztályozni, és az Ügynökség által közzétett, az állatgyógyászati készítményekben található anyagok PBT- és vPvB-értékeléséről szóló iránymutatás szerint kell értékelni.

### II.3B. Maradékanyag-vizsgálatok

1. E pont alkalmazásában a 470/2009/EK tanácsi rendelet fogalommeghatározásait kell alkalmazni.
2. A maradékanyagoknak a kezelt állatokból vett ehető szövetekből vagy tojásból, tejből és mézből (adott esetben viaszból) való kiürülésével kapcsolatos vizsgálat célja annak meghatározása, hogy a maradékanyagok milyen feltételek mellett és milyen mértékben maradnak vissza a kezelt állatokból készült élelmiszerekben. Ezen túlmenően e vizsgálatok lehetővé teszik az élelmezés-egészségügyi várakozási idő meghatározását.
3. Az élelmiszer-termelő állatokon történő alkalmazásra szánt állatgyógyászati készítmények maradékanyag-dokumentációjának az alábbiakat kell ismertetnie:
- a) az állatgyógyászati készítmény vagy metabolitjainak maradékanyagai milyen mértékben és mennyi ideig maradnak vissza a kezelt állatok ehető szöveiben vagy az azokból nyert tejben, tojásban és/vagy mézben (adott esetben viaszban);
  - b) lehetséges olyan reális élelmezés-egészségügyi várakozási idő megállapítása, amelyet az alkalmazott gazdálkodási körülmények között be lehet tartani, a kezelt állatokból készült élelmiszer fogyasztóját érő bármilyen kockázat elkerülése érdekében;
  - c) a maradékanyag-kiürülési vizsgálat során alkalmazott analitikai módszer(ek) kellően validált(ak), így kellő mértékű bizonyosságot jelent(enek) arra vonatkozóan, hogy a maradékanyagokra vonatkozóan benyújtott adatok alkalmasak arra, hogy azok alapján élelmezés-egészségügyi várakozási időt lehessen megállapítani.

### II.3B1. A termék azonosítása

A vizsgálat során használt állatgyógyászati készítmény(ek)et azonosítani kell, többek között az alábbi adatokkal:

- a) összetétel;
- b) a fizikai és kémiai (hatóérték- és tisztaság-) vizsgálat eredményei az adott tétel(ek) tekintetében;
- c) a gyártási tétel azonosítása.

### II.3B2. A maradékanyagok kiürülése (metabolizmus és a maradékanyagok kinetikája)

1. E vizsgálatok, amelyek az állatgyógyászati készítmény utolsó alkalmazása után a maradékanyagok célállatból való kiürülésének gyorsaságát mérik, azt tűzik ki célul, hogy lehetővé tegyék annak az élelmezés-egészségügyi várakozási időnek a meghatározását, amely garantálja, hogy a fogyasztó számára esetlegesen veszélyt jelentő maradékanyag ne legyen jelen a kezelt állatokból előállított élelmiszerekben.

<sup>(9)</sup> Az Európai Parlament és a Tanács 1907/2006/EK rendelete (2006. december 18.) a vegyi anyagok regisztrálásáról, értékeléséről, engedélyezéséről és korlátozásáról (REACH), az Európai Vegyianyag-ügynökség létrehozásáról, az 1999/45/EK irányelv módosításáról, valamint a 793/93/EKG tanácsi rendelet, az 1488/94/EK bizottsági rendelet, a 76/769/EKG tanácsi irányelv, a 91/155/EKG, a 93/67/EKG, a 93/105/EK és a 2000/21/EK bizottsági irányelv hatályon kívül helyezéséről (HL L 396., 2006.12.30., 1. o.).

2. Be kell számolni az állatgyógyászati készítmény összetevői tekintetében a megfelelő célállatfajban meglévő MRL aktuális helyzetéről.
3. A jelenlevő maradékanyag szintjét kellő számú időpontban kell meghatározni azt követően, hogy a vizsgált állatok megkapták az állatgyógyászati készítmény utolsó adagját. Az emlősökre és madarakra vonatkozó vizsgálatokat a VICH GL48-nak és a vonatkozó iránymutatásoknak megfelelően kell elvégezni. A mézben jelenlevő maradékanyagok vizsgálatát a VICH GL56-nak, a vízi állatfajokra vonatkozó kiürülési vizsgálatokat a VICH GL57-nek megfelelően kell elvégezni.
4. Az értékelés alapján kell megadni a javasolt élelmezés-egészségügyi várakozási idő indokait.

#### II.3B3. **A maradékanyagok analizésére szolgáló módszerek**

A maradékanyag-kiürülési vizsgálat(ka)t, az analitikai módszer(eke)t és annak/azok validálását a VICH GL49-nek megfelelően kell elvégezni.

Az analitikai módszer figyelembe veszi a tudományos és technikai ismereteknek a kérelem benyújtása időpontjában meglévő szintjét.

#### II.4. **4. RÉSZ: Hatékonysági dokumentáció (preklinikai és klinikai vizsgálatok)**

##### II.4A. **Preklinikai vizsgálatok**

A preklinikai vizsgálatok célja a termék célállatfajok szempontjából vett ártalmatlanságának és hatékonyságának vizsgálata, és ahhoz szükségesek, hogy megállapítsák a termék farmakológiai aktivitását, farmakokinetikai tulajdonságait, adagolását, dózisintervallumát, a rezisztenciát (ha van) és a termék célállat általi tolerálhatóságát.

##### II.4A1. **Farmakológia**

###### II.4A.1.1. **Farmakodinámia**

1. Az állatgyógyászati készítményben lévő hatóanyag(ok) farmakodinámiás hatásait jellemezni kell.
2. A hatás kifejtésének módját és a farmakológiai hatásokat, amelyeken a javasolt alkalmazás alapul a gyakorlatban, megfelelően le kell írni, ideértve a másodlagos hatásokat is (ha vannak). Általában a főbb testfunkciókra gyakorolt hatásokat kell vizsgálni. Az eredményeket mennyiségi mutatók felhasználásával kell kifejezni (pl. dózis-hatás görbék és/vagy idő-hatás görbék használatával), és – lehetőség szerint – egy másik, jól ismert hatású anyag hatásával összehasonlítani (ha a hatóanyagoknak nagyobb hatást tulajdonítanak a jól ismert hatású anyagénál, e különbséget ki kell mutatni, és bizonyítani kell, hogy ez statisztikailag szignifikáns).
3. Minden olyan hatást, amely a termék további jellemzőiből (mint például az alkalmazási módból vagy a formulációból) következik és befolyásolja a hatóanyag farmakológiai aktivitását, meg kell vizsgálni.
4. A vizsgálati eljárásokat, ha azok nem szabványos eljárások, olyan részletességgel kell leírni, hogy megismételhetők legyenek, és meg lehessen állapítani, hogy validáltak-e őket. A vizsgálati eredményeket világosan kell megfogalmazni, és statisztikailag szignifikáns voltukat fel kell tüntetni.
5. Alapos ellenérvek hiányában az anyag által kiváltott reakciók bármely olyan mennyiségi változását is meg kell vizsgálni, amely az anyag ismételt alkalmazását követően lépett fel.

###### II.4A.1.2. **Farmakokinetika**

1. A hatóanyag alapvető farmakokinetikai adataira az állatgyógyászati készítmény célállatfajok szempontjából vett ártalmatlanságának és hatékonyságának értékelésével összefüggésben van szükség, különösen, ha ez új anyagot vagy formulációt érint.
2. A célállatfajokon végzett farmakokinetikai vizsgálatok célkitűzéseit négy fő területre lehet osztani:

- a) a formulációban lévő hatóanyag alapvető farmakokinetikai jellemzőinek (nevezetesen: felszívódás, eloszlás, metabolizmus és kiválasztás) leírása;
  - b) ezen alapvető farmakokinetikai jellemzők felhasználása az adagolási rend, a plazma- és szöveti koncentráció időbeli alakulása, valamint a farmakológiai, terápiás vagy toxikus hatások összefüggéseinek vizsgálatához;
  - c) adott esetben a farmakokinetikai paraméterek különböző célállatfajok közötti összehasonlítása és a fajok közötti azon lehetséges eltérések feltárása, amelyek hatással vannak arra, hogy az állatgyógyászati készítmény ártalmatlan-e és hatékony-e a célállatfajok tekintetében;
  - d) adott esetben a biológiai hasznosulás összevetése az ártalmatlansági és hatékonysági információk különböző termékek, gyógyszerformák, hatáserősségek vagy alkalmazási módok közötti összekapcsolásának támogatására, vagy a gyártásban vagy összetételben bekövetkezett változások hatásának összevetése.
3. A célállatfajon a farmakokinetikai vizsgálatok rendszerint a farmakodinámiás vizsgálatok kiegészítéséhez szükségesek annak érdekében, hogy segítsék a biztonságos és hatékony adagolási rend kialakítását (az alkalmazás módja, helye, adagolás, dózisintervallum, az alkalmazások száma stb.). A populációk egyes változóinak megfelelő adagolási rend megállapítása érdekében további farmakokinetikai vizsgálatokra lehet szükség.
4. Ha farmakokinetikai vizsgálatokat nyújtottak be a dokumentáció 3. részében, úgy ezekre a vizsgálatokra keresztshivatkozást lehet tenni. A fix kombinációk tekintetében lásd a IV. szakaszt.

#### II.4A2. **A rezisztencia kialakulása és az állatokat illetően fennálló, kapcsolódó kockázatok**

1. A megfelelő állatgyógyászati készítmények (pl. antimikrobiális szerek és a parazitaellenes szerek) tekintetében meg kell adni a célállatfajban való alkalmazást érintő javallattal összefüggésben az aktuális rezisztenciára (ha van ilyen), valamint a klinikailag releváns rezisztencia esetleges előfordulására vonatkozó információt. Ahol lehetséges, be kell mutatni a rezisztenciamechanizmus(ok)ra, a rezisztencia molekuláris genetikai alapjára és a rezisztencia determinánsainak átviteli arányára vonatkozó információt. Adott esetben közölni kell a társrezisztenciára és a keresztrezisztenciára vonatkozó információt. A kérelmezőnek olyan intézkedésekre kell javaslatot tennie, amelyek korlátozzák az állatgyógyászati készítmény tervezett felhasználása tekintetében klinikailag releváns rezisztencia kialakulását a szervezetekben.
2. Az embereket illetően fennálló kockázatok szempontjából releváns rezisztenciával kapcsolatban a II.3A4. rész (3) pontjával összhangban kell eljárni. Adott esetben keresztshivatkozást kell tenni a II.3A4. rész (3) pontjában szereplő adatokra.

#### II.4A3. **Az adag meghatározása és megerősítése**

Meg kell adni a megfelelő adatokat a javasolt adag, a dózisintervallum, a kezelés időtartama és az újbóli kezelést megelőző időtartam indoklására.

Gyakorlati kipróbálás keretében végzett vizsgálatok esetében a releváns információt – indokolt eltérés hiányában – a II.4B. részben vázoltak szerint kell megadni.

#### II.4A4. **Célállat-tolerancia**

A célállatfajokon meg kell vizsgálni az állatgyógyászati készítmény helyi és szisztémás tolerálhatóságát. A célállatfajok biztonságára irányuló vizsgálatok célja, hogy leírják az intoleranciára utaló jeleket és meghatározzák a biztonsági ráhagyás megfelelő mértékét az alkalmazás ajánlott módjának/módjainak használata mellett. Ezt az adag emelésével és/vagy a kezelés időtartamának növelésével lehet elérni. A vizsgálatról készült jelentés(ek)nek tartalmaznia(tartalmazniuk) kell az összes várt farmakológiai hatás és az összes mellékhatás részletes leírását is. A célállatfajok biztonságára irányuló vizsgálatokat az állatgyógyászati készítmények regisztrálása technikai feltételeinek harmonizációját célzó nemzetközi együttműködés (VICH) keretében kidolgozott nemzetközi iránymutatások és az Ügynökség által közzétett iránymutatások megfelelő figyelembevételével kell végezni. Egyéb preklinikai vizsgálatok, köztük a 3. részben előírt vizsgálatok, valamint a klinikai vizsgálatok a közzétett szakirodalomból származó releváns információkkal együtt szintén információval szolgálhatnak a célállatfajok biztonságát illetően. Itt fel kell tüntetni a célállatfajokon végzett fejlődési toxicitási vizsgálatokat, és egy összefoglalót kell készíteni a dokumentáció 3. részében.



**II.4B. Klinikai vizsgálat(ok)****II.4B1. Általános elvek**

1. A klinikai vizsgálatok megtervezése, lefolytatása és a velük kapcsolatos jelentéstétel során kellően figyelembe kell venni a VICH helyes klinikai gyakorlatra vonatkozó nemzetközi iránymutatásait és az Ügynökség által közzétett vonatkozó iránymutatást. Az Unióon kívül végzett klinikai vizsgálatokból származó adatok csak akkor vehetők figyelembe egy forgalombahozatali engedély iránti kérelem értékelésénél, ha az adatok kellően reprezentatívak az uniós helyzetet illetően.
2. A kísérleti adatokat, például a feltáró/kísérleti vizsgálatokat vagy a nem kísérleti megközelítések eredményeit indokolt eltérés hiányában meg kell erősíteni klinikai vizsgálatokkal.
3. A klinikai vizsgálatok célja az állatgyógyászati készítmény célállatfajok szempontjából vett ártalmatlanságának vagy hatékonyságának gyakorlati kipróbálása szokásos állattartási körülmények között vagy a helyes állatorvosi gyakorlat részeként. E vizsgálatok bemutatják azt a hatást, amelyet az állatgyógyászati készítmény az ajánlott adagolási rendnek a célállatfajban való, javasolt mód(ok)on történő alkalmazása után gyakorol. A vizsgálat megtervezésének célja a javallatok alátámasztása, valamint a faj, a kor, a fajta és az ivar, továbbá az állatgyógyászati készítmény használati utasítása szerinti ellenjavallatok és a készítmény lehetséges mellékhatásainak figyelembevétele.
4. Valamennyi állatgyógyászati klinikai vizsgálatot a részletes vizsgálati jegyzőkönyvvel összhangban kell elvégezni.
5. Az uniós állatgyógyászati klinikai vizsgálatokban használni tervezett formulációk tekintetében a »kizárólag állatgyógyászati klinikai vizsgálatban történő felhasználásra« szavakat feltűnően és letörölhetetlenül fel kell tüntetni a címkén.
6. A klinikai vizsgálatokat – indokolt esetek kivételével – kontrollállatok alkalmazásával kell végrehajtani (ellenőrzött klinikai vizsgálatok). Az új termék hatékonyságáról kapott eredményeket össze kell hasonlítani az azon célállatfajok vizsgálatával kapott eredményekkel, amelyek egy, az Unióban ugyanazon célállatfajokon ugyanazon alkalmazási javallatok tekintetében engedélyezett, bizonyítottan elfogadható szintű hatékonyságot nyújtó állatgyógyászati készítményt kaptak, vagy amelyek placebót kaptak, vagy nem részesültek kezelésben. Minden kapott eredményt, akár pozitív, akár negatív, jelenteni kell.
7. A vizsgálati jegyzőkönyv kialakításához, a klinikai vizsgálatok elemzéséhez és értékeléséhez – eltérés indokolt hiányában – elismert statisztikai elveket kell alkalmazni az Ügynökség által közzétett megfelelő iránymutatással összhangban.

**II.4B2. Dokumentáció****II.4B2.1. A preklinikai vizsgálatok eredményei**

Ha lehetséges, a következő vizsgálatok eredményeire vonatkozó adatokat meg kell adni:

- a) a farmakológiai aktivitást bizonyító vizsgálatok, beleértve a terápiás hatásért felelős farmakodinámiai hatásmechanizmust bizonyító vizsgálatokat és a főbb farmakokinetikai profilt bizonyító vizsgálatokat;
- b) a rezisztenciára irányuló tesztek és vizsgálatok, amennyiben alkalmazandó;
- c) a célállatfajok biztonságát bizonyító vizsgálatok;
- d) az adag (ideértve a dózisintervallumot, a kezelés időtartamát és az újbóli kezelést megelőző időtartamot) meghatározására és megerősítésére irányuló vizsgálatok.

Ha a vizsgálatok során nem várt eredmények fordulnak elő, azokat részleteiben ki kell fejteni. Ezen adatok elhagyását indokolni kell. A preklinikai vizsgálatok jelentései esetében az alábbi részleteket kell megadni:

- a) összefoglaló;
- b) vizsgálati jegyzőkönyv;
- c) a célkitűzések, a terv és a lefolytatás részletes leírása, a használt módszerek, készülékek és anyagok ismertetésével, részletesen megadva a következő adatokat: faj, kor, súly, ivar, szám, az állatok fajtája vagy fajtaváltozata, az állatok azonosítása, az alkalmazott adag, az alkalmazás módja és ütemezése;

- d) az eredmények statisztikai elemzése, amennyiben alkalmazandó;
- e) a kapott eredmények objektív kifejtése, amely az állatgyógyászati készítmény célállatfajok szempontjából vett hatékonyságáról és ártalmatlanságáról levont következtetésekhez vezet.

#### II.4B2.2. A klinikai vizsgálatok eredménye

A kísérletet végzők mindegyike köteles megadni az összes adatot, az egyedi kezelések esetében egyéni adatlapon, a csoportos kezelések esetében pedig csoportos adatlapon.

A forgalombahozatali engedély jogosultjának meg kell tennie minden szükséges intézkedést, hogy biztosítsa az adatok megadásához alapul szolgáló eredeti dokumentumok megőrzését az állatgyógyászati készítmény engedélyének lejáratát követően legalább öt évig.

A klinikai megfigyeléseket minden egyes klinikai vizsgálat tekintetében össze kell foglalni, és a vizsgálatokról és eredményeikről áttekintést kell adni, amelynek elsősorban a következőket kell tartalmaznia:

- a) a kontrollállatok és az egyedileg vagy csoportosan kezelt vizsgált állatok száma, faj, fajta vagy fajtaváltozat, életkor és ivar szerinti bontásban;
- b) a vizsgálatokból idő előtt kivont állatok száma a megfelelő indoklással;
- c) a kontrollállatok esetében meg kell adni, hogy azok:
  - i. semmilyen kezelést nem kaptak,
  - ii. placebót kaptak, vagy
  - iii. egy másik, az Unióban az ugyanazon célállatfajokon ugyanazon alkalmazási javallatok tekintetében engedélyezett, bizonyítottan elfogadható szinten hatékony állatgyógyászati készítményt kaptak, vagy
  - iv. a vizsgálat tárgyát képező ugyanazon hatóanyagot más formulációban vagy más módon kapták;
- d) a megfigyelt mellékhatások fellépésének gyakorisága;
- e) adott esetben az állatok teljesítményére gyakorolt hatásról tett megfigyelések;
- f) az azokkal a vizsgált állatokkal kapcsolatos részletek, amelyek koruk, tartási vagy takarmányozási körülményeik, illetve rendeltetésük miatt fokozott kockázatnak vannak kitéve, vagy amelyek élettani vagy kóros állapota különös figyelmet érdemel;
- g) az eredmények statisztikai értékelése.

A vizsgálatvezetőnek általános következtetéseket kell levonnia az állatgyógyászati készítmény hatékonyságáról és a célállatfajok szempontjából vett ártalmatlanságáról a javasolt körülmények közötti alkalmazás mellett, különös tekintettel a javallatokkal és ellenjavallatokkal kapcsolatos valamennyi információra, az adagolásra, a kezelés átlagos időtartamára és adott esetben a más állatgyógyászati készítményekkel vagy takarmány-adalékanyagokkal való, megfigyelt kölcsönhatásokra, úgymint a kezelés alatt szükséges egyéni óvintézkedésekre, valamint az esetlegesen észlelt túladagolás klinikai jeleire.

### III. SZAKASZ

#### A BIOLÓGIAI ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEKRE VONATKOZÓ KÖVETELMÉNYEK

Az egyes fertőző állatbetegségek ellenőrzésére és felszámolására vonatkozó uniós jogszabályokban megállapított különös követelmények sérelme nélkül a biológiai állatgyógyászati készítményekre a következő követelményeket kell alkalmazni, kivéve, ha a termékeket a IV. és V. szakaszban és a vonatkozó iránymutatásokban meghatározott fajokon vagy meghatározott javallatokra való felhasználásra szánják.

## IIIa. SZAKASZ

**A NEM IMMUNOLÓGIAI BIOLÓGIAI ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEKRE VONATKOZÓ KÖVETELMÉNYEK**

A következő követelmények a 4. cikk (6) bekezdésében meghatározott biológiai állatgyógyászati készítményekre alkalmazandók, kivéve a 4. cikk (5) bekezdésében meghatározott termékeket, vagy ha a IV. szakasz eltérően rendelkezik.

Az e szakaszban meghatározott követelményeknek való megfelelés tekintetében engedélyezett a rugalmasság, de az e melléklet követelményeitől való bármely eltérést tudományosan indokolni kell, és annak a biológiai készítmény konkrét tulajdonságain kell alapulnia. A konkrét anyagok tekintetében az e szakaszban felsorolt követelményeken felül szükség lehet az ártalmatlansággal kapcsolatos adatokra, a termék jellegétől függően.

**IIIa.1. 1. RÉSZ: A dokumentáció összefoglalása**

Lásd az I. szakaszt.

**IIIa.2. 2. RÉSZ: Minőségre vonatkozó dokumentáció (fizikai-kémiai, biológiai vagy mikrobiológiai adatok)****IIIa.2A. Termékleírás****IIIa.2A1. Minőségi és mennyiségi összetétel**

1. A biológiai állatgyógyászati készítmény mennyiségi és minőségi összetételét meg kell adni. Ez a szakasz a következők tekintetében tartalmaz információt:
  - a) a hatóanyag(ok);
  - b) a segédanyagok összetevője/összetevői, bármilyen is azok jellege és a felhasznált mennyisége, ideértve az adjuvánsokat, a tartósítószerkeket, a stabilizátorokat, a sűrítőanyagokat, az emulgeálószerkeket, a színezékeket, az ízesítőanyagokat, az aromaanyagokat, a markereket stb. is;
  - c) az összetétel, azaz a gyógyszerforma valamennyi összetevőjének felsorolása, valamint mennyiségük egységekben kifejezve (ideértve a rámeréseket is, ha vannak), az összetevők rendeltetése és a minőségi szabványukra való hivatkozás (például gyűjteményes monográfia, gyártói specifikációk);
  - d) a kísérő rekonstitúciós oldószer(ek);
  - e) a gyógyszerformához, valamint adott esetben a feloldáshoz alkalmazott oldószerekhez és eszközökhöz használt tartálynak és annak zárjának a típusa. Ha az eszközt a biológiai állatgyógyászati készítménytől külön kiszerezésben adják, be kell nyújtani az eszközre vonatkozó lényeges információkat.
2. Az állatgyógyászati készítményekben található összes hatóanyag és segédanyag mennyiségi összetételeként meg kell adni minden egyes hatóanyag és segédanyag adott gyógyszerforma szerinti tömegét, illetve biológiai aktivitását egységekben, az egy adagolási egységre, egy tömeg- vagy térfogategységre jutó egységszám meghatározásával.
3. Ha lehetséges, az egységekben kifejezett biológiai aktivitást a tömegegységre vagy térfogategységre kell vonatkoztatni. Ha a biológiai aktivitás tekintetében nemzetközi egységet határoztak meg, – indokolt esetek kivételével – ezt kell használni. Ha nem állapítottak meg nemzetközi egységet, a biológiai aktivitás egységeit úgy kell kifejezni, hogy az anyag aktivitása – adott esetben az Európai Gyógyszerkönyv egységeinek alkalmazása révén – egyértelműen azonosítható legyen.
4. A biológiai állatgyógyászati készítmények összetevőinek leírásakor használandó »szokásos terminológia« a 8. cikk egyéb rendelkezéseinek alkalmazásától függetlenül:
  - a) az Európai Gyógyszerkönyvben – vagy ennek hiányában valamelyik tagállam nemzeti gyógyszerkönyvében – szereplő anyagok esetében az érintett monográfia főcíme, amely minden ilyen anyag tekintetében kötelező, az érintett gyógyszerkönyvre való hivatkozással;

- b) egyéb anyagok tekintetében a WHO által javasolt nemzetközi szabadnév, amely mellett fel lehet tüntetni más szabadnevet is, vagy ezek hiányában a pontos tudományos megnevezés; azon anyagoknál, amelyek nem rendelkeznek nemzetközi szabadnévvel vagy pontos tudományos megnevezéssel, azt adják meg, hogy hogyan és miből állították elő őket, megfelelő esetben egyéb fontos adatokkal kiegészítve;
- c) a színezékek tekintetében meg kell adni a 2009/35/EK irányelv által a színezékekhez rendelt »E«-számot.

### IIIa.2A2. Termékfejlesztés

Magyarázatot kell fűzni többek között, de nem kizárólag a következőkhöz:

- a) az összetétel megválasztása és az összetevők megválasztása, különös tekintettel a rendeltetésükre és a megfelelő koncentrációkra;
- b) a tartósítószeres összetételhez való hozzáadását indokolni kell;
- c) a közvetlen csomagolás és a késztermék tárolásához és alkalmazásához használt tartálynak és annak zárórendszerének az alkalmassága. A késztermék és az elsődleges csomagolás közötti kölcsönhatásra irányuló vizsgálatot kell benyújtani, ha felmerül az ilyen kölcsönhatás lehetősége, különös ha injekciós készítményekről van szó;
- d) a mikrobiológiai tulajdonságok (mikrobiológiai tisztaság és antimikrobiális aktivitás) és a használati utasítás;
- e) az esetleges további csomagolás, külső csomagolás, ha releváns;
- f) a javasolt alkalmazási móddal, az adagolással és a célállatfajokkal összefüggésben javasolt csomagméretek;
- g) a rámérés(ek) a formulációban a lejáratkori minimum hatóérték garantálása érdekében, indokolással;
- h) a hatóanyag és a késztermék gyártási folyamatának megválasztása;
- i) a klinikai vizsgálatban használt tételek előállítására alkalmazott gyártási folyamat(ok) és a forgalomba-hozatali engedély iránti kérelemben leírt folyamat közötti különbségeket ki kell fejteni;
- j) ha a késztermékhez adagoló eszközt is adnak, az adag(ok) pontosságát igazolni kell;
- k) ha ajánlott kapcsolódó vizsgálatot (pl. diagnosztikai vizsgálatot) végezni a késztermékkel, meg kell adni a vizsgálattal kapcsolatos releváns információkat.
- l) E magyarázatot tudományos termékfejlesztési adatokkal kell alátámasztani.

### IIIa.2A3. Jellemzés

#### IIIa.2A3.1. Szerkezeti és egyéb jellemzők megvilágítása

1. A megfelelő specifikáció megállapításához szükség van a biotechnológiai vagy biológiai anyag megfelelő technikákkal történő jellemzésére (amelynek során kitérnek a fizikai-kémiai tulajdonságok, a biológiai aktivitás, az immunkémiai tulajdonságok, a tisztaság és szennyezettség meghatározására). A kizárólag szakirodalmi adatokra való hivatkozás nem elfogadható, azon indokolt esetek kivételével, amikor a módosításokhoz használt hasonló molekulákra vonatkozó korábbi ismeretek alapján nem merülnek fel biztonsági aggályok. A megfelelő jellemzést a fejlesztési szakaszban kell elvégezni, ahol szükséges, a folyamat jelentős módosulását követően.
2. Minden, az elsődleges, másodlagos vagy magasabb rendű struktúrára vonatkozó releváns információt meg kell adni, ideértve a hatóanyag poszttranszlációs (pl. glikoformák) vagy egyéb módosításait.
3. Adatokat kell közölni a biológiai aktivitásról (nevezetesen a termék azon konkrét képességéről vagy kapacitásáról, hogy egy meghatározott biológiai hatást kiváltson). A biológiai aktivitást általában megfelelő, megbízható és minősített módszerrel kell meghatározni vagy értékelni. E vizsgálat hiányát indokolni kell. Elismert tény, hogy a jellemzési adatok terjedelme növekszik a fejlesztés során.

4. A jellemzéshez használt módszerek megválasztása mellett szóló érveket be kell mutatni, és e módszerek alkalmasságát meg kell indokolni.

### IIIa.2A3.2. Szennyeződések

1. A folyamattal kapcsolatos szennyeződésekre (például gazdasejtfehérjék, gazdasejt DNS, közegmaradvány, kolonnákból kioldódó anyagok) és a készítményekkel kapcsolatos szennyeződésekre (például prekursorok, hasított formák, bomlástermékek, aggregátumok) ki kell térni. A szennyeződésekkel kapcsolatos mennyiségi információt meg kell adni, ideértve a legmagasabb adagra vonatkozó maximális mennyiséget. Bizonyos eljárással kapcsolatos szennyeződések esetében (pl. habzástgátló szerek), a klírenszt becslése indokolt lehet.
2. Amennyiben bizonyos szennyeződések tekintetében csak mennyiségi adatokat szolgáltatnak, ezt indokolni kell.

### IIIa.2B. A gyártási módszer leírása

1. A gyártási módszernek a forgalombahozatali engedély iránti kérelemhez a 8. cikk értelmében mellékelt leírását úgy kell megfogalmazni, hogy megfelelő áttekintést adjon az elvégzett műveletek jellegéről.
2. Minden egyes gyártó, beleértve az alvállalkozókat is, nevét, címét és felelősségét, valamint a gyártásban, vizsgálatban és tételfelszabadításban érintett valamennyi javasolt létesítményt vagy előállítási helyszínt fel kell tüntetni.
3. A gyártási folyamat leírása legalább a következőket tartalmazza:
  - a) a gyártás különböző lépései, ideértve a hatóanyag gyártását és a tisztítási lépések leírását;
  - b) meg kell adni az egymást követő minden egyes lépés folyamatábráját, hogy meg lehessen ítélni a gyártási eljárás megismételhetőségét és a késztermékre tett esetleges káros hatások, mint pl. a mikrobiológiai szennyezés kockázatát;
  - c) folyamatos gyártás esetében a késztermék minden egyes tételének homogenitása és állandó minőségének biztosítása érdekében hozott óvintézkedések részletei. Meg kell adni a tételek meghatározására és a javasolt kereskedelmi tételek méretére (méreteire) vonatkozó információt;
  - d) valamennyi anyag felsorolása a megfelelő szakaszokban, ahol azokat felhasználták, ideértve azokat az anyagokat is, amelyeket a gyártás során nem lehet visszanyerni;
  - e) a vegyítés részletei, valamennyi felhasznált anyag mennyiségi adataival, ideértve egy reprezentatív gyártási tételre vonatkozó példát;
  - f) a gyártásközi ellenőrzések listája, ideértve a gyártás azon szakaszát is, amelyben az ellenőrzést lefolytatják, valamint az elfogadási kritériumok;
  - g) steril készítmények esetében – ha a gyógyszerkönyvekben nem szereplő sterilizálási feltételeket alkalmaznak – a sterilizálás módszerét és/vagy a használt aszeptikus eljárásokat részletesen ismertetni kell.
4. A gyártási folyamat során alkalmazott kritikus lépésekre vagy elemzési mintákra vonatkozó validálási vizsgálatok leírását, dokumentálását és eredményeit meg kell adni (például a sterilizálási eljárás, az aszeptikus feldolgozás vagy a töltés validálása), és a gyártási folyamat egészének validálását be kell mutatni a leírt módszer alkalmazásával előállított három egymást követő tétel eredményeinek közlésével.

### IIIa.2C. A kiindulási anyagok előállítása és ellenőrzése

1. E pont alkalmazásában a »kiindulási anyag«: a biológiai állatgyógyászati készítmény előállítása során használt összes összetevő, a hatóanyagokat is ideértve. A hatóanyag előállítására használt táptalajokat egyetlen kiindulási anyagnak kell tekinteni.
2. A minőségi és mennyiségi összetételt ismertetni kell, ha a hatóságok úgy vélik, hogy ez az információ releváns a készítmék minősége és az esetlegesen felmerülő kockázatok tekintetében.

3. Ha e táptalajok elkészítéséhez állati eredetű anyagokat használnak, fel kell tüntetni az állatfajokat és a felhasznált szövetet, emellett a megfelelő monográfiáknak, köztük az Európai Gyógyszerkönyv általános monográfiáinak és általános fejezeteinek való megfelelést igazolni kell.
4. A kérelmezőnek dokumentációt kell benyújtania annak bizonyítása érdekében, hogy a kiindulási anyagok, többek között az alaptenyészetek, a sejtbankok, a szérumtételek és a szivacsos agyvelőbántalom (TSE) átvitele tekintetében releváns állatfajoktól származó egyéb anyagok, valamint az állatgyógyászati készítmény gyártása megfelelnek az állati szivacsos agyvelőbántalom kórokozóinak emberi felhasználásra szánt és állatgyógyászati készítmények útján történő átviteli kockázatának minimálisra csökkentéséről szóló iránymutatásnak, valamint az Európai Gyógyszerkönyv megfelelő monográfiájában foglalt követelményeknek.
5. A gyógyszerek és az egészségügyi ellátás minőségével foglalkozó európai igazgatóság (EDQM) által kiadott megfelelőségi tanúsítványok – az Európai Gyógyszerkönyv vonatkozó monográfiájára való hivatkozással – felhasználhatók a megfelelés bizonyítására.
6. A dokumentációnak tartalmaznia kell a specifikációkat, a kiindulási anyagok valamennyi tétele minőségének ellenőrzése érdekében elvégzendő vizsgálatokkal kapcsolatos információkat és az összes felhasznált összetevő tételének eredményeit; a dokumentációt a következő rendelkezésekkel összhangban kell benyújtani.
7. A meghatározott specifikációnak való megfelelés bizonyítása érdekében a kiindulási anyagokra vonatkozóan analitikai bizonyítványokat kell benyújtani.
8. A színezékeknek minden esetben meg kell felelniük a 2009/35/EK irányelv követelményeinek.
9. Az antibiotikumok gyártás során történő alkalmazásának, illetve a tartósítószer használatának meg kell felelnie az Európai Gyógyszerkönyvnek.
10. Az újszerű segédanyagok – egy állatgyógyászati készítményben az Unióban első alkalommal vagy új alkalmazási móddal használt segédanyag(ok) – tekintetében meg kell adni a gyártási adatokat, a jellemzést és az ellenőrzéseket, a bizonyító ártalmatlansági – klinikai és nem klinikai – adatokra történő kereszt-hivatkozással együtt. A színezékek tekintetében a II.2C2. rész (3) és (4) pontjában említett megfelelőségi nyilatkozatok elegendőnek tekinthetők.

### IIIa.2C1. Gyógyszerkönyvekben szereplő kiindulási anyagok

1. Az Európai Gyógyszerkönyv monográfiái alkalmazandók az abban szereplő összes kiindulási anyagra, megfelelően indokolt esetek kivételével.
2. A többi anyaggal kapcsolatban a tagállamok előírhatják, hogy a saját területükön gyártott termékek esetében az egyes nemzeti gyógyszerkönyveket kell betartani.
3. Az analitikai módszer leírását az adott gyógyszerkönyvre történő részletes hivatkozás is helyettesítheti.
4. A kiindulási anyagok minden egyes tételén elvégzett rutinvizsgálatoknak meg kell egyezniük a forgalombahozatali engedély iránti kérelemben feltüntetett vizsgálatokkal. Ha a gyógyszerkönyvben nem szereplő vizsgálatokat használnak, bizonyítani kell, hogy a kiindulási anyagok megfelelnek a gyógyszerkönyv minőségi követelményeinek.
5. Ha az Európai Gyógyszerkönyv monográfiáiban vagy a tagállami gyógyszerkönyvekben szereplő specifikáció vagy más rendelkezés esetleg nem elegendő az anyag minőségének biztosításához, az illetékes hatóságok a forgalombahozatali engedély jogosultjától részletesebb specifikációkat is kérhetnek. Az állítólagos elégtelenséget jelenteni kell a kérdéses gyógyszerkönyvért felelős hatóságoknak.

### IIIa.2C2. Gyógyszerkönyvekben nem szereplő kiindulási anyagok

#### IIIa.2C2.1. Biológiai eredetű kiindulási anyagok

1. Ha az állatgyógyászati készítmény gyártása során használt anyagok forrásai mikroorganizmusok, növényi vagy állati eredetű szövetek, állati vagy emberi eredetű sejtek vagy biológiai folyadékok (ideértve a vért is), vagy biotechnológiai sejt-készítmények, a kiindulási anyagok eredetét (földrajzi régióját is) és történetét le kell írni és dokumentálni kell. Az előállításához használt állatok eredetét, általános egészségi és immunológiai állapotát meg kell adni, továbbá pontosan meghatározott forrásból származó kiindulási anyagokat kell használni.

2. Az idegen ágensektől (baktériumok, mycoplasma, gombák és vírusok) való mentességet az Európai Gyógyszerkönyv szerint kell igazolni az alaptenyészetek, köztük a sejtbankok, a szérumszérumszerek, és ha lehetséges, azon források tekintetében, amelyből származnak.
3. A gyártási folyamatok bármely szakaszában felhasznált, biológiai eredetű anyagokról információt kell szolgáltatni. Az információk magukban foglalják a gyártási stratégiát, a tisztítási/inaktiválási folyamatok leírását, ezek validálását, a késztermék minőségének, ártalmatlanságának és a készítmény tételei állandóságának biztosítására szolgáló összes gyártásközi ellenőrzési eljárást, valamint részletes adatokat az anyag minden egyes tételén végzett szennyezettségi vizsgálatokról. Bármely különleges óvintézkedést, amelyre a kiindulási anyag tárolása alatt szükség lehet, és – ha szükséges – a tárolási eltarthatósági időt is meg kell adni.
4. Állati vagy emberi eredetű kiindulási anyagok alkalmazása esetén le kell írni az idegen eredetű ágensektől való mentesség biztosítása céljából alkalmazott intézkedéseket. Ha idegen ágens jelenlétét észlelték, vagy ennek gyanúja merül fel, a megfelelő anyagot el kell távolítani, vagy oly módon feldolgozni, amely validált kezeléssel csökkenti a jelenlét kockázatát. Ha a kezelést követően is észlelik a jelenlétet, vagy annak gyanúja merül fel, a megfelelő anyagot csak akkor szabad használni, ha a termék további feldolgozása biztosítja a kórokozó eltávolítását és/vagy inaktiválását; az idegen ágensek eltávolítását és/vagy inaktiválását bizonyítani kell.
5. Sejtbankok használatakor igazolni kell, hogy a sejtek tulajdonságai változatlanok maradtak az átoltásoknak a gyártáshoz választott legnagyobb gyakorisági szintje mellett is.
6. Genetikailag módosított kiindulási anyagok esetében olyan részletes információkat is meg kell adni, mint a kiinduló sejtek vagy törzsek leírása, az expressziós vektor felépítése (neve, eredete, a replikon funkciója, promotor, enhancer és egyéb szabályozó elemek) a ténylegesen beillesztett DNS- vagy RNS-szekvencia ellenőrzése, a sejtekbe juttatott plazmidvektorok oligonukleotid szekvenciája, a kotranszfekcióhoz használt plazmidok, a hozzáadott vagy törölt gének, a végleges szerkezet biológiai jellemzői, az expresszált gének, a másolatok száma és a genetikai stabilitás.
7. Géntechnológiával módosított szervezetet (GMO) tartalmazó vagy abból álló állatgyógyászati készítmények esetében a kérelem minőségre vonatkozó részéhez csatolni kell a 2001/18/EK irányelvvel összhangban előírt dokumentumokat.
8. Szükség esetén mintákat kell szolgáltatni a biológiai kiindulási anyagokból vagy a vizsgálatok során felhasznált reagenskből, hogy az illetékes hatóságok elvégezhesék az ellenőrző vizsgálatokat.

### IIIa.2C.2. **Nem biológiai eredetű kiindulási anyagok**

1. A leírást monográfia formájában kell elkészíteni a következő pontokba szedve:
  - a) a kiindulási anyag neve, a IIIa.2A1. szakasz (4) pontja követelményeinek megfelelően, kiegészítve a kereskedelmi vagy tudományos szinonimákkal;
  - b) a kiindulási anyag leírása, az Európai Gyógyszerkönyvben használt leírásokhoz hasonló formában;
  - c) a kiindulási anyag funkciója;
  - d) az azonosítás módszerei;
  - e) bármely különleges óvintézkedés, amelyre a kiindulási anyag tárolása alatt szükség lehet, és – ha szükséges – a tárolási eltarthatósági időt is meg kell adni.

### IIIa.2D. **Gyártásközi ellenőrző vizsgálatok**

1. A dokumentációnak tartalmaznia kell a gyártás közbenső szakaszában a gyártási folyamat és a késztermék állandó minőségének biztosítása érdekében elvégzett gyártásközi ellenőrző vizsgálatokkal kapcsolatos adatokat is. Minden egyes ellenőrző vizsgálatra és analitikai módszerre specifikációt kell megállapítani. Az ellenőrző vizsgálatok validálását, indokolt esetek kivételével, biztosítani kell.

2. A hatóanyag tételére/tételeire vonatkozó specifikációban meg kell határozni az elfogadhatósági kritériumokat, a hatóanyag minőségének elégséges ellenőrzésére hivatott vizsgálatokkal együtt. Indokolt esetek kivételével bele kell foglalni a biológiai aktivitás vizsgálatát is. A szennyezettség tekintetében a biztonsági megfontolások figyelembevételével felső határértéket kell megállapítani. A hatóanyag tekintetében meg kell határozni a mikrobiológiai minőséget. Az idegen ágensektől (baktériumok, mycoplasma, gomba és vírus) való mentességet az Európai Gyógyszerkönyv szerint kell igazolni.
3. A 2010/63/EU irányelvvel és a kísérleti és más tudományos célra használt gerinces állatok védelméről szóló európai egyezményvel összhangban a vizsgálatokat úgy kell elvégezni, hogy minél kevesebb állat felhasználását igényeljük, és hogy a legkevesebb fájdalmat, szenvedést, félelmet vagy maradandó egészségkárosodást okozzák. Ha rendelkezésre áll, alternatív *in vitro* vizsgálatot kell végezni, ha ezzel helyettesíthető vagy csökkenthető az állatok alkalmazása vagy mérsékelhető a szenvedésük.

### IIIa.2E. **A készterméken végzett ellenőrző vizsgálatok**

#### IIIa.2E1. **A késztermékre vonatkozó specifikáció**

A késztermék analíziséhez használt technikák leírását valamennyi vizsgálat tekintetében a minőség értékelését lehetővé tevő, kellő részletességgel kell meghatározni.

Ha olyan vizsgálati eljárásokat és határértéket alkalmaznak, amelyek nem szerepelnek az Európai Gyógyszerkönyvben, vagy ennek hiányában valamelyik tagállam gyógyszerkönyvében, de egyéb megfelelő monográfiák rendelkezésre állnak, akkor bizonyítani kell, hogy a késztermék megfelel az adott gyógyszerkönyvben az adott gyógyszerformára meghatározott követelményeknek, ha az említett monográfiáknak megfelelően vizsgálják. A forgalombahozatali engedély iránti kérelemben fel kell sorolni azokat a vizsgálatokat, amelyeket a késztermék minden tételének reprezentatív mintáján elvégeznek. Adott esetben a végleges csomagon és nem az abból készült tételen vagy tételeken végzett vizsgálatok gyakoriságát kell megadni. Meg kell indokolni azon vizsgálatok gyakoriságát is, amelyekre nem rutinszerűen kerül sor. A felszabadításra vonatkozó elfogadhatósági kritériumokat fel kell tüntetni és meg kell indokolni. A készterméken végzett ellenőrző vizsgálatok validálását biztosítani kell.

A szennyezettség tekintetében a biztonsági megfontolások figyelembevételével felső határértéket kell megállapítani.

#### IIIa.2E2. **A felszabadítási vizsgálatok módszereinek leírása és validálása**

##### 1. Általános jellemzők

Az általános jellemzőkre vonatkozó vizsgálatok adott esetben a késztermék megjelenésével kapcsolatosak, és fizikai vagy kémiai vizsgálatokból, úgymint pH, ozmolalitas stb. vizsgálatából állnak. A kérelmezőnek minden egyes esetben minden ilyen jellemzőre meg kell adnia a specifikációt, valamint a megfelelő konfidenciaszinteket.

##### 2. Azonosítás és hatóérték-vizsgálat

Szükség esetén a hatóanyag azonosítása céljából fajlagos vizsgálatot kell végezni. Adott esetben az azonosítási vizsgálat kombinálható a hatóérték-vizsgálattal.

Annak igazolására, hogy minden egyes tétel tartalmazza az ártalmatlanság és hatékonyság garantálásához szükséges hatóértéket, aktivitási vizsgálatot, a hatóanyag számszerűsítésére irányuló vizsgálatot, vagy a releváns biológiai tulajdonsághoz kapcsolódó funkciót (biológiai aktivitás/funkcionális hatás) mennyiségileg mérő vizsgálatot kell végezni.

Biológiai teszt kötelező minden olyan esetben, amikor a fizikai-kémiai módszerek nem adnak megfelelő információt a termék minőségéről. Az ilyen tesztnek – ha lehetséges – referenciaanyagokat és olyan statisztikai analízist kell tartalmaznia, amely lehetővé teszi a konfidenciaszintek kiszámolását. Ha ezeket a vizsgálatokat a készterméken nem lehet elvégezni, akkor a gyártási folyamat minél későbbi közbenső szakaszában lehet lefolytatni őket.

Ha a késztermék gyártása során bomlás történik, az egyes bomlástermékek és az összes bomlástermék tekintetében fel kell tüntetni a közvetlenül a gyártást követő elfogadható, maximális határértékeket.



3. A segédanyagok összetevőinek azonosítása és mintaelemzése

Amennyiben szükséges, a segédanyag(ka)t legalább azonosítási vizsgálatnak kell alávetni. Az alsó és felső határérték vizsgálata a tartósítószeres esetekben kötelező. A felső határérték vizsgálata minden más olyan segédanyag-összetevő esetében kötelező, amely mellékhatás kiváltására alkalmas. Adott esetben, az indokolt esetek kivételével, a késztermékben ellenőrizni kell az adjuváns és összetevőinek mennyiségét és jellegét.

4. Sterilitási és tisztasági vizsgálatok

Az idegen ágensektől (baktériumok, mycoplasma, gomba és bakteriális endotoxin) való mentességet az Európai Gyógyszerkönyv szerint kell igazolni. Az egyéb anyagokkal való szennyezettség hiányának bizonyítására megfelelő vizsgálatokat kell végezni a biológiai állatgyógyászati készítmény jellegétől, valamint a gyártás módszerétől és körülményeitől függően. Ha az egyes tételeken kevesebb vizsgálatot végeznek rutinszerűen, mint amennyit a vonatkozó Európai Gyógyszerkönyv előír, akkor az elvégzett vizsgálatok döntő fontosságúak a monográfiának való megfeleléshez. Bizonyítékot kell szolgáltatni arra vonatkozóan, hogy a biológiai állatgyógyászati készítmény megfelelne a követelményeknek, ha teljes egészében a monográfiának megfelelően vizsgálnák.

5. Maradék nedvességtartalom

A liofilizált termékek vagy tabletták minden tételén meg kell vizsgálni a maradék nedvességtartalmat.

6. Töltési mennyiség

A helyes töltési mennyiség igazolására megfelelő vizsgálatokat kell végezni.

IIIa.2E3. **Referenciaszabványok vagy -anyagok**

Meg kell adni a referenciaanyag létrehozásához használt gyártási folyamatra vonatkozó információt. Ha a termékfejlesztés során egy adott vizsgálat tekintetében egynél több referenciaszabványt vettek alapul, minősítési historikus adatokat kel benyújtani, amelyek bemutatják, hogy miként tartották fenn a különböző szabványok közötti kapcsolatot.

Az Európai Gyógyszerkönyvétől eltérő referenciakészítmények és szabványok alkalmazása esetén azokat azonosítani kell, és részletesen le kell írni.

IIIa.2F. **A tételek állandósága**

IIIa.2F1. **Hatóanyag**

A minden egyes tétel esetében megegyező termékminőség biztosítására és a specifikációknak való megfelelés bizonyítására meg kell adni a reprezentatív tételekre vonatkozó adatokat.

IIIa.2F2. **Késztermék**

A minden egyes tétel esetében megegyező termékminőség biztosítására és a specifikációknak való megfelelés bizonyítására a rutinszerű gyártás tekintetében reprezentatív, három egymást követő tételre vonatkozó teljes vizsgálati jegyzőkönyvet kell benyújtani.

IIIa.2G. **Stabilitásvizsgálatok**

1. A stabilitásvizsgálatok a hatóanyag és a késztermék stabilitásra vonatkoznak, adott esetben az oldószer(ek)e)t is ideértve. Ha az aktív hatóanyag(ka)t tárolják, a tárolás tervezett körülményeit és tartamát a stabilitási adatok alapján meg kell határozni; ezen adatok maguknak a hatóanyagoknak a vizsgálata révén vagy a késztermék bármely megfelelő vizsgálatával kinyerhetők.

2. Leírást kell adni azokról a vizsgálatokról, amelyek alátámasztják a kérelmező által javasolt eltarthatósági időt, ajánlott tárolási körülményeket és az eltarthatósági időtartam végére érvényes specifikációkat. Ezeknek a vizsgálatoknak mindig valós idejű vizsgálatoknak kell lenniük; a leírt termelési folyamat szerint előállított legalább három reprezentatív tételen kell azokat végrehajtani, valamint a végső tartályokban tárolt termékeken; ezek közé a vizsgálatok közé tartoznak a rendszeres időközönként, a késztermék tekintetében az eltarthatósági idő jelzett lejártáig végzett biológiai és fizikai-kémiai stabilitásvizsgálatok.

3. A következtetéseknek tartalmazniuk kell az elemzések eredményét, és meg kell indokolniuk az ajánlott tárolási körülmények mellett javasolt eltarthatósági időt. A stabilitásvizsgálat során kapott eredményeket figyelembe kell venni a megfelelő formuláció és a felszabadítási specifikációk meghatározásához, a termék jelzett eltarthatósági időnek való megfelelésének biztosítása érdekében.
4. Takarmánnyal beadott termékeknel is meg kell adni szükség szerint a termék eltarthatósági idejére vonatkozó információkat a javasolt utasítások szerint történő bekeverés különböző fázisaihoz rendelve.
5. Ha a készterméket az alkalmazás előtt fel kell oldani, vagy a készterméket ivóvízzel kell beadni, az ilyen feloldott termék javasolt eltarthatósági idejét is meg kell adni. A feloldott termék javasolt eltarthatósági idejét adatokkal kell alátámasztani.
6. Többadagos tartályoknál adott esetben ismertetni kell a stabilitási adatokat a termék eltarthatósági idejének igazolására az adagok megkezdését vagy a termék felnyitását követően, továbbá a már használatban lévő termékre érvényes specifikációt is meg kell határozni.
7. Ha a késztermékben bomlástermékek keletkezhetnek, a kérelmezőnek ezeket be kell jelentenie, és fel kell tüntetnie az alkalmazott azonosítási módszereket és vizsgálati eljárásokat.
8. A több hatóanyagot tartalmazó termékek esetében kapott stabilitási adatok kellően indokolt esetben használhatók az egy vagy több ugyanazon összetevőt tartalmazó származékos termékeknel.
9. Bármely tartósítószer hatékonyságát bizonyítani kell. Az ugyanazon gyártótól származó, hasonló biológiai állatgyógyászati készítményekben lévő tartósítószerre vonatkozó információ elegendő lehet.

#### IIIa.2H. **Egyéb információk**

A dokumentációba a biológiai állatgyógyászati készítmény minőségére vonatkozó, a IIIa.2–IIIa.2G. részben nem tárgyalt információk is felvehetők.

#### IIIa.3. **3. RÉSZ: Az ártalmatlanságra vonatkozó dokumentáció (ártalmatlansági és maradékanyag-vizsgálatok)**

1. Minden vizsgálati jelentésnek tartalmaznia kell a következőket:
  - a) a vizsgálati terv (jegyzőkönyv) másolata;
  - b) adott esetben a helyes laboratóriumi gyakorlat betartására vonatkozó nyilatkozat;
  - c) az alkalmazott módszerek, készülékek és anyagok leírása;
  - d) a vizsgálati rendszer leírása és indoklása;
  - e) a kapott eredmények leírása, amelynek elegendő adatot kell tartalmaznia ahhoz, hogy az eredményeket a szerző általi értelmezéstől függetlenül kritikusan lehessen értékelni;
  - f) adott esetben az eredmények statisztikai elemzése;
  - g) az eredmények kifejtése, amelyben az észlelt és nem észlelt hatások szintjét, valamint bármely szokatlan eredményt megjegyzés kíséri;
  - h) a laboratórium neve;
  - i) a vizsgálatvezető neve;
  - j) aláírás és dátum;
  - k) a vizsgálat végzésének helye és a vizsgálat időtartama;
  - l) a rövidítések és kódok kifejtése, függetlenül attól, hogy ezek nemzetközileg elfogadottak-e vagy sem;
  - m) a matematikai és statisztikai eljárások leírása.

2. A közzétett szakirodalom is elfogadható, ha kellő mennyiségű adatot tartalmaz, és kellően részletes ahhoz, hogy lehetővé tegye a független értékelést. A kísérleti módszereket olyan részletességgel kell leírni, hogy megismételhetőek legyenek, és a vizsgálónak validálnia kell őket. Az olyan vizsgálatok összefoglalói, amelyek tekintetében nem áll rendelkezésre részletes jelentés, nem fogadhatók el érvényes dokumentációként. Bizonyos biztonsági követelmények tekintetében hivatkozni lehet az EPMAR-ra, ha az anyagot korábban értékelték az MRL megállapítása céljából. Az EPMAR-ra történő hivatkozás esetén nem kell benyújtani az MRL-értékelés részeként mér értékelt vizsgálatokat; csak az MRL-értékelés tekintetében nem elérhető új vizsgálatokat kell közölni. Ha a terhelési módok (például a felhasználó tekintetében) nem egyeznek meg az (EU) 2018/78 rendeletnek megfelelően alkalmazott móddal, új vizsgálatokra lehet szükség.

### IIIa.3A. **Ártalmatlansági vizsgálatok**

1. Az ártalmatlanságra vonatkozó dokumentáció a következők értékelésére alkalmas:
  - a) az állatgyógyászati készítmény esetleges mérgező hatása és bármely veszélyes vagy nemkívánatos hatás, amely a célállatfajban az alkalmazás javasolt körülményei mellett előfordulhat;
  - b) azok az esetleges kockázatok, amelyeknek az állatgyógyászati készítménnyel kapcsolatba kerülő emberek vannak kitéve, például amikor a készítményt az állaton alkalmazzák;
  - c) az állatgyógyászati készítmény használatából eredő esetleges környezeti kockázatok.
2. Egyes esetekben szükséges lehet az anyavegyület metabolitjainak vizsgálata is, amennyiben esetükben olyan maradékanyagokról van szó, amelyek aggodalomra adhatnak okot.
3. Egy állatgyógyászati készítményben első alkalommal vagy új alkalmazási módon használt segédanyagot hatóanyagként kell kezelni.
4. A IIIa.3A. részben felsorolt valamennyi szakaszra ki kell térni. A termék jellegétől függően egyes szakaszok nem feltétlenül relevánsak, és egyes vizsgálatok indokolt esetben elhagyhatók.

#### IIIa.3A1. **A termék és hatóanyagának/hatóanyagainak pontos meghatározása:**

- a) nemzetközi szabadnév (INN);
- b) az Elméleti és Alkalmazott Kémia Nemzetközi Uniója (IUPAC) által adott név;
- c) CAS- (Vegyianyag Nyilvántartási Szolgálat nyilvántartási) szám;
- d) terápiás, farmakológiai és kémiai besorolás;
- e) szinonimák és rövidítések;
- f) szerkezeti képlet;
- g) molekuláris képlet;
- h) molekulatömeg;
- i) a szennyezettség mértéke;
- j) a szennyeződések minőségi és mennyiségi összetétele;
- k) fizikai tulajdonságok leírása;
- l) vízben és szerves oldószerekben való oldhatóság gramm/literben kifejezve, a hőmérséklet feltüntetése mellett;
- m) fénytörés, optikai forgatóképesség stb.;
- n) a termék formulációja.

#### IIIa.3A2. **Farmakológia**

1. A farmakológiai vizsgálatok alapvető fontosságúak azoknak a mechanizmusoknak a tisztázásában, amelyek révén az állatgyógyászati készítmények terápiás hatásukat kifejtik, ezért ki kell térni a célállatfajokon és adott esetben a nem célállatfajokon végzett farmakológiai vizsgálatokra. Adott esetben kereszthivatkozások tehetők a dokumentáció 4. részében benyújtott vizsgálatokra.

2. A farmakológiai vizsgálatok a toxikológiai jelenségek megértésében is segítségünkre lehetnek. Ha az állatgyógyászati készítmény toxikus válasz hiányában vagy a toxicitás kiváltásához szükséges adagnál kisebb adag mellett is farmakológiai hatásokat vált ki, ezt figyelembe kell venni az állatgyógyászati készítmény ártalmatlanságának értékelésekor.
3. Az ártalmatlansági dokumentációt mindig a laboratóriumi állatokon végzett farmakológiai kísérletek részleteinek és a célállaton folytatott klinikai vizsgálatok során tett releváns megfigyelések ismertetésének kell megelőznie.

#### IIIa.3A2.1. **Farmakodinámia**

Információt kell benyújtani a hatóanyag(ok) hatásmechanizmusára vonatkozóan, az elsődleges és másodlagos farmakodinamiás hatásokra vonatkozó információkkal együtt az állatokkal kapcsolatos vizsgálatok kapcsán bekövetkezett bármely káros hatás megértésének elősegítése érdekében. A terápiás hatással összefüggő farmakodinamiás tulajdonságokról a dokumentáció 4A. részében kell részletesen beszámolni.

#### IIIa.3A2.2. **Farmakokinetika**

Adatokat kell biztosítani arról, hogy mi történik a hatóanyaggal és metabolitjaival a laboratóriumi állatokban, ideértve a felszívódást, az eloszlást, a metabolizmust és a kiválasztást (ADME) is. Az adatoknak a farmakológiai és toxikológiai vizsgálatokban megállapított dózis-hatás összefüggésekhez kell kapcsolódniuk, hogy meg lehessen határozni a megfelelő mértékű terhelést.

#### IIIa.3A3. **Toxikológia**

1. A toxikológiai dokumentáció tekintetében az Ügynökség által közzétett, a vizsgálatokkal kapcsolatos általános megközelítésre és az egyes vizsgálatokra vonatkozó iránymutatást kell követni. Ez az iránymutatás tartalmazza a felhasználói biztonság megállapításához, valamint a célállatokban és a környezetben jelentkező káros hatások értékeléséhez szükséges toxikológiai adatokat.
2. A toxicitási vizsgálatokat a hatóanyag(ok)on, nem pedig az összeállított terméken kell elvégezni, ettől kifejezetten eltérő rendelkezés hiányában.
3. Az állatokon végzendő vizsgálatokat régóta alkalmazott laboratóriumi állatokon kell lefolytatni, amelyek tekintetében (lehetőleg) rendelkezésre állnak korábbi adatok.

#### IIIa.3A3.1. **Egyszeri dózisé toxicitás**

Az egyszeri dózis toxicitására vonatkozó vizsgálatot a következők előrejelzésére lehet használni:

- a) a célállatfajok heveny túladagolásának lehetséges hatásai;
- b) az embereken történő véletlen alkalmazás lehetséges hatásai;
- c) az ismételt dózisé vizsgálatokhoz használható adagok.

Az egyszeri adagolású toxicitási vizsgálatok arra irányulnak, hogy feltárják az anyag heveny toxikus hatásait, valamint az e hatások fellépéséig és enyhüléséig eltelt időt.

Az elvégzendő vizsgálatokat a felhasználói biztonsággal kapcsolatos tájékoztatásra tekintettel kell kiválasztani, például ha az állatgyógyászati készítmény felhasználója beléggzéssel vagy bőrön át feltehetően jelentős mértékben ki lesz téve az anyag hatásának, ezeket a terhelési módokat is vizsgálni kell.

#### IIIa.3A3.2. **Ismételt dózisé toxicitás**

Az ismételt dózisé toxicitási vizsgálatok arra irányulnak, hogy felfedjék a vizsgált hatóanyag vagy a vizsgált hatóanyagok kombinációjának ismételt alkalmazásával okozott élettani és/vagy kóros elváltozásokat, és meghatározzák, hogy e változások miként függnek össze az adagolással.

Általában elegendő egy kísérletiállat-fajon elvégezni az ismételt dózisé toxicitásra vonatkozó vizsgálatot. Ez a vizsgálat a célállaton végzett vizsgálatokkal is helyettesíthető. A gyógyszer alkalmazásának gyakoriságát és módját, valamint a vizsgálat időtartamát a klinikai felhasználás javasolt körülményeit és/vagy a felhasználói terhelést figyelembe véve kell megválasztani. A kérelmezőnek meg kell indokolnia a vizsgálatok tárgykörét és időtartamát, valamint a kiválasztott adagokat.

### IIIa.3A3.3. Célállat-tolerancia

A IIIa.4A4. részben (a célállatfajok biztonsága) foglalt követelményeknek megfelelően a célállatfajokon – a rendszerint a végleges formulációjú készítménnyel – végzett vizsgálatok során megfigyelt intolerancia jeleiről összefoglalót kell benyújtani. Az említett vizsgálatokat, az intoleranciát kiváltó adagokat, valamint az érintett fajokat és fajtákat azonosítani kell. A nem várt élettani változásokat is részletesen le kell írni. Az e vizsgálatokról szóló teljes jelentéseket a dokumentáció 4. részében kell szerepeltetni.

### IIIa.3A3.4. Reprodukciós toxicitás, ideértve a fejlődési toxicitást is

#### 1. A reprodukcióra gyakorolt hatások vizsgálata

A tenyészállatokban való alkalmazásra szánt termékek tekintetében a reprodukciós szempontból vett ártalmatlanságra vonatkozó vizsgálatokat kell végezni a VICH GL43 szerint. A felhasználóra gyakorolt hatás értékeléséhez nem elvárt a laboratóriumi állatokon végzett reprodukciós toxicitásvizsgálatok elvégzése.

#### 2. A fejlődési toxicitás vizsgálata

A célállatfajokban kiváltott hatások értékeléséhez nincs szükség fejlődési toxicitási vizsgálatokra a kizárólag nem tenyészállatokban való alkalmazásra szánt termékek tekintetében. Az egyéb termékek tekintetében a fejlődési toxicitást legalább egy fajban vizsgálni kell, amely lehet a célállatfaj is.

A felhasználó biztonságának értékelése tekintetében a megállapított iránymutatásokon (ideértve a VICH GL32-t és az OECD vizsgálatait) alapuló szabványos vizsgálatokkal összhangban álló szabványos fejlődési toxicitási vizsgálatokat kell végezni minden olyan esetben, amikor a felhasználó jelentős terhelése várható.

### IIIa.3A3.5. Genotoxicitás

A genotoxikus hatás vizsgálatának célja, hogy – az indokolt esetek kivételével – felmérje azokat a változásokat, amelyeket egy anyag a sejtek genetikai anyagában okozhat. Az állatgyógyászati készítményben első alkalommal történő felhasználásra szánt minden anyagot meg kell vizsgálni genotoxikus tulajdonságai tekintetében.

A hatóanyag(ok)on szokásosan szabványos genotoxicitási vizsgálatosorozatot kell végezni a megállapított iránymutatásokon (ideértve a VICH GL23-at és az OECD vizsgálatait) alapuló szabványos vizsgálatokkal.

### IIIa.3A3.6. Karcinogenitás

Az arra vonatkozó döntés során, hogy szükség van-e karcinogenitási vizsgálatra, figyelembe kell venni a genotoxicitási vizsgálatokat, a struktúra–aktivitás kapcsolatokat és az ismételt dózisu toxicitási vizsgálatok során tett azon megállapításokat, amelyek a hiper-/neoplasztikus elváltozások eshetőségét igazolják.

A toxicitás mechanizmusa tekintetében bármely ismert fajspecifitást figyelembe kell venni, a vizsgált fajok, a célállatfajok és az emberek metabolizmusa közötti bármely eltéréssel együtt.

A karcinogenitási vizsgálatot a megállapított iránymutatásokon (ideértve a VICH GL28-at és az OECD vizsgálatait) alapuló szabványos vizsgálatok szerint kell elvégezni.

### IIIa.3A3.7. Kivételek

Ha egy állatgyógyászati készítményt helyi alkalmazásra szánják, a célállatfajon el kell végezni a szisztémás felszívódásra vonatkozó vizsgálatokat. Amennyiben bizonyítást nyer, hogy a szisztémás felszívódás elhanyagolható, az ismételt dózisu toxicitási vizsgálatokat, a fejlődési toxicitási vizsgálatokat és a karcinogenitási vizsgálatokat el lehet hagyni, kivéve, ha:

- a tervezett alkalmazási körülmények között feltételezhető, hogy az állatgyógyászati készítményt az állat lenyeli, vagy
- a tervezett alkalmazási körülmények között az állatgyógyászati készítmény felhasználójának terhelése várható.

### IIIa.3A4. További előírások

#### IIIa.3A4.1. Egyedi vizsgálatok

Az anyagok meghatározott csoportjai tekintetében vagy ha az állatokon ismételt dózisú vizsgálatokban észlelt hatások például immunogenitási, immuntoxikológiai, neurotoxikológiai hatásokat vagy az endokrin rendszer rendellenességét jelzik, további vizsgálatot kell végezni, például szenzibilizációs vizsgálatokat vagy késleltetett neurotoxikológiai vizsgálatokat. A termék jellegétől függően kiegészítő vizsgálatok elvégzésére lehet szükség a toxikus hatás vagy az irritációs potenciál mögöttes mechanizmusának felmérésére.

A bőr és a szem esetleges expozíciójával járó termékek tekintetében gondoskodni kell irritációs és szenzibilizációs vizsgálatokról. Ezeket a vizsgálatokat rendszerint a végleges formulációjú készítményen kell végezni.

Az ilyen vizsgálatok tervezésekor és eredményeik értékelésekor a mindenkori tudományos ismeretek szintjét és a megállapított iránymutatást figyelembe kell venni.

#### IIIa.3A4.2. Embereken végzett megfigyelések

Tájékoztatást kell adni arról, hogy az állatgyógyászati készítmény farmakológiailag aktív anyagait használják-e gyógyszerként a humán gyógyászatban; ha igen, össze kell foglalni az emberen megfigyelt hatásokról (a mellékhatásokat is beleértve) és ezek okairól közzétett szakirodalmat, olyan mélységben, amennyire az állatgyógyászati készítmény ártalmatlanságának értékelése szempontjából fontosak lehetnek, ha magukat az állatgyógyászati készítményben felhasznált összetevőket a humán gyógyászatban gyógyszerként nem, vagy már nem alkalmazzák biztonsági okokból, akkor ezeket az okokat is meg kell adni, ha nyilvánosak.

#### IIIa.3A4.3. A rezisztencia kialakulása és az embereket illetően fennálló, kapcsolódó kockázatok

Az e pontban leírt adatkövetelmények az antibakteriális anyagokat érintik, és nem feltétlenül alkalmazandók az antimikrobiális szerek egyéb típusaira (nevezetesen az antivirális szerekre, a gombaölő szerekre és a protozoaellenes szerekre); az antimikrobiális szerektől eltérő anyagok tekintetében, amelyek esetében az antimikrobiális rezisztencia kellően megalapozott, ugyanezeket a követelményeket lehet alkalmazni adott esetben.

Szükség van az állatgyógyászati készítmény használatával összefüggő, az emberi egészség szempontjából releváns, rezisztens baktériumok vagy a rezisztencia determinánsai esetleges megjelenésével kapcsolatos adatokra. Ebből a szempontból különösen az fontos, hogy a rezisztencia milyen mechanizmusok szerint alakul ki és szelektálódik. Szükség esetén olyan intézkedésekre kell javaslatot tenni, amelyek korlátozzák az állatgyógyászati készítmény tervezett felhasználásából eredő rezisztencia kialakulását.

A termék célállatfajokban történő klinikai felhasználása tekintetében releváns, rezisztenciával kapcsolatos adatokat illetően a IIIa.4A2. résszel összhangban kell eljárni. Adott esetben kereszthivatkozásokat kell tenni a IIIa.4A2. részben szereplő adatokra.

1. Az élelmiszer-termelő állatok tekintetében a kockázatértékelésnek ki kell térnie a következőkre:
  - a) az emberi betegséggel összefüggésbe hozható azon rezisztens baktériumoknak vagy a rezisztencia azon determinánsainak (zoonózisbaktériumok és/vagy kommenzális baktériumok) azonosítása, amelyek az antimikrobiális állatgyógyászati készítmények célállatfajokban történő használatával szelektálódnak (veszélyazonosítás);
  - b) az azonosított veszély(ek) célállatfajokból történő kijutásának valószínűsége a vizsgált állatgyógyászati készítmény alkalmazásának eredményeként;
  - c) annak valószínűsége, hogy az emberek élelmiszer útján vagy közvetlen érintkezéssel ki vannak téve az azonosított veszélynek, valamint az emberi egészséget érő következmények (káros egészségügyi hatások). Útmutatás elérhető a VICH GL27-ben és az uniós iránymutatásokban.
2. A kedvtelésből tartott állatok tekintetében az embereket vagy a közegészséget érő kockázatok mérlegelésekor a következőkre kell kitérni:
  - a) az emberi betegséggel összefüggésbe hozható azon rezisztens baktériumoknak vagy a rezisztencia azon determinánsainak azonosítása, amelyek az antimikrobiális állatgyógyászati készítmények célállatfajokban történő használatával szelektálódnak;
  - b) a célállatfajokban meglévő zoonózisbaktériumokkal és/vagy kommenzális baktériumokkal való terhelés becslése a vizsgált állatgyógyászati készítmény alkalmazási feltételei alapján;

- c) az antimikrobiális rezisztenciával való további emberi terhelés figyelembevétele, és a terhelésből eredő, az emberi egészséggel kapcsolatos következmények.

3. A környezeti rezisztenciával is foglalkozni kell.

### IIIa.3A5. Felhasználói biztonság

A felhasználói biztonságra vonatkozó szakasznak tartalmaznia kell a IIIa.3A–IIIa.3A4. részben megállapított hatások értékelését, és ezeket a termékkel való emberi terhelés típusához és mértékéhez kell viszonyítani, annak érdekében, hogy megfelelő felhasználói figyelmeztetéseket és más kockázatkezelési intézkedéseket lehessen kialakítani.

A felhasználói biztonsággal a CVMP-iránymutatásoknak megfelelően kell eljárni.

### IIIa.3A6. Környezeti kockázatértékelés

#### IIIa.3A6.1. Géntechnológiával módosított szervezeteket nem tartalmazó vagy nem azokból álló állatgyógyászati készítmények környezeti kockázatainak értékelése

1. Környezeti kockázatértékelést kell végezni azon esetlegesen káros hatások értékelése érdekében, amelyeket az állatgyógyászati készítmény használata okozhat a környezetben, továbbá az ilyen hatásokból eredő kockázatok azonosítása érdekében. Az értékelés során meg kell határozni azokat az óvintézkedéseket is, amelyek az említett kockázatok mérsékléséhez szükségesek lehetnek.
2. Az értékelés két szakaszból áll. Az értékelés első szakaszát minden esetben el kell végezni. Az értékelés részletes adatait az Ügynökség által közzétett iránymutatással összhangban kell benyújtani. Ebben fel kell tüntetni a termék okozta esetleges környezetterhelést, továbbá a bármely ilyen terheléshez kapcsolódó kockázat szintjét, figyelembe véve különösen a következőket:
  - a) a célállatfajok és az alkalmazás javasolt módja;
  - b) az alkalmazás módszere és különösen annak valószínűsége, hogy a termék közvetlenül a környezeti rendszerekbe kerül;
  - c) a készítménynek, hatóanyagának vagy bomlástermékeinek a kezelt állatok által a környezetbe történő kiválasztása; az így kiválasztott anyagok perzisztenciája;
  - d) a fel nem használt állatgyógyászati készítmények vagy más hulladéktermékek ártalmatlanítása.
3. A második szakaszban további külön vizsgálatot kell elvégezni az Ügynökség által közzétett iránymutatással összhangban arról, hogy mi történik a termékkel, és milyen hatást gyakorol bizonyos ökoszisztémákra. A termék által okozott potenciális környezetterhelés mértékét, valamint az érintett anyag(ok) – beazonosított kockázat esetében ideértve a metabolitokat is – fizikai/kémiai, farmakológiai és/vagy toxikológiai tulajdonságaira vonatkozóan rendelkezésre álló azon információkat, amelyeket az e rendelet által előírt egyéb vizsgálatok és kísérletek során szereztek, figyelembe kell venni.

Az élelmiszer-termelő fajoknak szánt termékek tekintetében a perzisztens, bioakkumulatív és mérgező (PBT) vagy nagyon perzisztens és nagyon bioakkumulatív anyagokat (vPvB) a REACH-rendelet XIII. mellékletében foglalt kritériumok szerint kell osztályozni, és az Ügynökség által közzétett, az állatgyógyászati készítményekben található anyagok PBT- és vPvB-értékeléséről szóló iránymutatás szerint kell értékelni.

#### IIIa.3A6.2. Géntechnológiával módosított szervezeteket tartalmazó vagy azokból álló állatgyógyászati készítmények környezeti kockázatainak értékelése

1. Géntechnológiával módosított szervezeteket tartalmazó vagy azokból álló állatgyógyászati készítmények esetében a kérelem mellett a 2001/18/EK irányelv 2. cikkében és C. részében előírt dokumentumokat is be kell nyújtani.
2. Az emberi egészséget és a környezetet érő potenciális káros hatásokat, amelyek a GMO-ról más szervezetek felé történő génátvitel vagy génmódosulás következtében állnak elő, pontosan, esetről esetre értékelni kell. Az ilyen környezeti kockázatértékelés célja, hogy azonosítsa és értékelje a GMO emberi egészségre és környezetre (ideértve a növényeket és az állatokat is) gyakorolt potenciális közvetett és közvetlen, azonnali vagy késleltetett káros hatásait, és azt a 2001/18/EK irányelv II. mellékletében foglalt elvekkel összhangban kell lefolytatni.

**IIIa.3B. Maradékanyag-vizsgálatok**

1. E pont alkalmazásában a 470/2009/EK tanácsi rendelet fogalom meghatározásait kell alkalmazni.
2. A maradékanyagoknak a kezelt állatokból vett ehető szövetekből vagy tojásból, tejből és mézből (adott esetben viaszból) való kiürülésével kapcsolatos vizsgálat célja annak meghatározása, hogy a maradékanyagok milyen feltételek mellett és milyen mértékben maradnak vissza a kezelt állatokból készült élelmiszerekben. Ezen túlmenően e vizsgálatok lehetővé teszik az élelmezés-egészségügyi várakozási idő meghatározását.
3. Az élelmiszer-termelő állatokon történő alkalmazásra szánt állatgyógyászati készítmények maradékanyag-dokumentációjának az alábbiakat kell ismertetnie:
  - a) az állatgyógyászati készítmény vagy metabolitjainak maradékanyagai milyen mértékben és mennyi ideig maradnak vissza a kezelt állatok ehető szöveiteiben vagy az azokból nyert tejben, tojásban és/vagy mézben (adott esetben viaszban);
  - b) lehetséges olyan reális élelmezés-egészségügyi várakozási idő megállapítása, amelyet az alkalmazott gazdálkodási körülmények között be lehet tartani, a kezelt állatokból készült élelmiszer fogyasztóját érő bármilyen kockázat elkerülése érdekében;
  - c) a maradékanyag-kiürülési vizsgálat során alkalmazott analitikai módszer(ek) kellően validált(ak), így kellő mértékű bizonyosságot jelent(enek) arra vonatkozóan, hogy a maradékanyagokra vonatkozóan benyújtott adatok alkalmasak arra, hogy azok alapján élelmezés-egészségügyi várakozási időt lehessen megállapítani.

**IIIa.3B1. A termék azonosítása**

A vizsgálat során használt állatgyógyászati készítmény(ek)et azonosítani kell, többek között az alábbi adatokkal:

- a) összetétel;
- b) a fizikai és kémiai (hatóérték- és tisztaság-) vizsgálat eredményei az adott tétel(ek) tekintetében;
- c) a gyártási tétel azonosítása.

**IIIa.3B2. A maradékanyagok kiürülése**

1. E vizsgálatok, amelyek az állatgyógyászati készítmény utolsó alkalmazása után a maradékanyagok célállatból való kiürülésének gyorsaságát mérik, azt tűzik ki célul, hogy lehetővé tegyék annak az élelmezés-egészségügyi várakozási időnek a meghatározását, amely garantálja, hogy a fogyasztó számára esetlegesen veszélyt jelentő maradékanyag ne legyen jelen a kezelt állatokból előállított élelmiszerekben.
2. Be kell számolni az állatgyógyászati készítmény megfelelő célállatfajban meglévő összetevői tekintetében a maradékanyag-határértékek aktuális helyzetéről.
3. A jelenlevő maradékanyag szintjét kellő számú időpontban kell meghatározni azt követően, hogy a vizsgált állatok megkapták az állatgyógyászati készítmény utolsó adagját. Az emlősökre és madarakra vonatkozó vizsgálatokat a VICH GL48-nak és a vonatkozó iránymutatásoknak megfelelően kell elvégezni. A mézben jelenlevő maradékanyagok vizsgálatát a VICH GL56-nak, a vízi állatfajokra vonatkozó kiürülési vizsgálatokat a VICH GL57-nek megfelelően kell elvégezni.
4. Az értékelés alapján kell megadni a javasolt élelmezés-egészségügyi várakozási idő indokait.

**IIIa.3B3. A maradékanyagok analízisére szolgáló módszerek**

1. A maradékanyag-kiürülési vizsgálato(ka)t, az analitikai módszer(ek)e)t és annak/azok validálását a VICH GL49-nek megfelelően kell elvégezni.
2. A javasolt analitikai módszer alkalmazását a tudományos és technikai ismereteknek a kérelem benyújtása időpontjában meglévő szintjét figyelembe véve kell értékelni.



**IIIa.4. 4. RÉSZ: Hatékonysági dokumentáció (preklinikai és klinikai vizsgálatok)****IIIa.4A. Preklinikai vizsgálatok**

A preklinikai vizsgálatok célja a termék célállatfajok szempontjából vett ártalmatlanságának és hatékonyságának vizsgálata, és ahhoz szükségesek, hogy megállapítsák a termék farmakológiai aktivitását, farmakokinetikai tulajdonságait, adagolását, dózisintervallumát, a rezisztenciát (ha van) és a termék célállat általi tolerálhatóságát.

**IIIa.4A1. Farmakológia****IIIa.4A1.1. Farmakodinámia**

1. Az állatgyógyászati készítményben lévő hatóanyag(ok) farmakodinámiás hatásait jellemezni kell.
2. A hatás kifejtésének módját és a farmakológiai hatásokat, amelyeken a javasolt alkalmazás alapul a gyakorlatban, megfelelően le kell írni, ideértve a másodlagos hatásokat is (ha vannak). Általában a főbb testfunkciókra gyakorolt hatásokat kell vizsgálni. Az eredményeket mennyiségi mutatók felhasználásával kell kifejezni (pl. dózis-hatás görbék, idő-hatás görbék stb. használatával), és – lehetőség szerint – egy másik, jól ismert hatású anyag aktivitásával összehasonlítva. Ha egy hatóanyagoknak nagyobb hatást tulajdonítanak, e különbséget ki kell mutatni, és bizonyítani kell, hogy ez statisztikailag szignifikáns.
3. Minden olyan hatást, amely a termék további jellemzőiből (mint például az alkalmazási módból vagy a formulációból) következik és befolyásolja a hatóanyag farmakológiai aktivitását, meg kell vizsgálni.
4. A vizsgálati eljárásokat, ha azok nem szabványos eljárások, olyan részletességgel kell leírni, hogy megismételhetők legyenek, és meg lehessen állapítani, hogy validáltak-e őket. A vizsgálati eredményeket világosan kell megfogalmazni, és statisztikailag szignifikáns voltukat fel kell tüntetni.
5. Alapos ellenérvek hiányában az anyag által kiváltott reakciók bármely olyan mennyiségi változását is meg kell vizsgálni, amely az anyag ismételt alkalmazását követően lépett fel.

**IIIa.4A1.2. Farmakokinetika**

1. A hatóanyag alapvető farmakokinetikai adataira az állatgyógyászati készítmény célállatfaj szempontjából vett ártalmatlanságának és hatékonyságának értékelésével összefüggésben van szükség, különösen, ha ez új anyagot vagy formulációt érint.
2. A célállatfajokon végzett farmakokinetikai vizsgálatok célkitűzéseit négy fő területre lehet osztani:
  - a) a formulációban lévő hatóanyag alapvető farmakokinetikai jellemzőinek (nevezetesen: felszívódás, eloszlás, metabolizmus és kiválasztás) leírása;
  - b) az adagolási rend, a plazma- és szöveti koncentráció időbeli alakulása, valamint a farmakológiai, terápiás vagy toxikus hatások összefüggéseinek vizsgálata;
  - c) adott esetben a farmakokinetikai paraméterek különböző célállatfajok közötti összehasonlítása és a fajok közötti azon lehetséges eltérések feltárása, amelyek hatással vannak arra, hogy az állatgyógyászati készítmény ártalmatlan-e és hatékony-e a célállatfajok tekintetében;
  - d) adott esetben a biológiai hasznosulás összevetése az ártalmatlansági és hatékonysági információk különböző termékek, gyógyszerformák, hatáserősségek vagy alkalmazási módok közötti összekapcsolásának támogatására, vagy a gyártásban vagy összetételben bekövetkezett változások hatásának összevetése, ideértve a kísérleti és végleges formulációkat is.
3. A célállatfajon a farmakokinetikai vizsgálatok rendszerint a farmakodinámiás vizsgálatok kiegészítéséhez szükségesek annak érdekében, hogy segítsék a biztonságos és hatékony adagolási rend kialakítását (az alkalmazás módja, helye, adagolás, dózisintervallum, az alkalmazások száma stb.). A populációk egyes változóinak megfelelő adagolási rend megállapítása érdekében további farmakokinetikai vizsgálatokra lehet szükség.

4. Ha farmakokinetikai vizsgálatokat nyújtottak be a dokumentáció 3. részében, úgy ezekre a vizsgálatokra keresztshivatkozást lehet tenni.
5. A fix kombinációk tekintetében lásd a IV. szakaszt.

#### IIIa.4A2. **A rezisztencia kialakulása és az állatokat illetően fennálló, kapcsolódó kockázatok**

1. A megfelelő biológiai állatgyógyászati készítmények (pl. antimikrobiális és parazitaellenes hatású szerek) tekintetében meg kell adni a célállatfajban való alkalmazást érintő javallattal összefüggésben az aktuális rezisztenciára (ha van ilyen) valamint a klinikailag releváns rezisztencia esetleges előfordulására vonatkozó információt. Ahol lehetséges, be kell mutatni a rezisztenciamechanizmus(ok)ra, a rezisztencia molekuláris genetikai alapjára és a rezisztencia determinánsainak átviteli arányára vonatkozó információt. Adott esetben közölni kell a társrezisztenciára és a keresztrezisztenciára vonatkozó információt. A kérelmezőnek olyan intézkedésekre kell javaslatot tennie, amelyek korlátozzák az állatgyógyászati készítmény tervezett felhasználása tekintetében klinikailag releváns rezisztencia kialakulását a szervezetekben.
2. Az embereket illetően fennálló kockázatok szempontjából releváns rezisztenciára a dokumentáció 3. része tér ki. Adott esetben keresztshivatkozást kell tenni a dokumentáció 3. részében szereplő adatokra.

#### IIIa.4A3. **Az adag meghatározása és megerősítése**

1. Meg kell adni a megfelelő adatokat a javasolt adag, a dózisintervallum, a kezelés időtartama és az újbóli kezelést megelőző időtartam indokolására.
2. Gyakorlati kipróbálás keretében történő vizsgálatok esetében a releváns információt a klinikai vizsgálatoknál vázoltak szerint kell megadni.

#### IIIa.4A4. **Célállat-tolerancia**

1. A célállatfajokon meg kell vizsgálni az állatgyógyászati készítmény helyi és szisztémás tolerálhatóságát. A célállatfajok biztonságára irányuló vizsgálatok célja, hogy leírják az intoleranciára utaló jeleket és meghatározzák a biztonsági ráhagyás megfelelő mértékét az alkalmazás ajánlott módjának/módjainak használata mellett. Ezt az adag emelésével és/vagy a kezelés időtartamának növelésével lehet elérni.
2. A vizsgálatról készült jelentés(ek)nek tartalmaznia(tartalmazniuk) kell az összes várt farmakológiai hatás és az összes mellékhatás részletes leírását is. A célállatfajok biztonságával kapcsolatos vizsgálatokat a VICH iránymutatásaival és az Ügynökség által közzétett megfelelő iránymutatással összhangban kell lefolytatni. Egyéb preklinikai vizsgálatok és klinikai vizsgálatok, a szakirodalomból származó releváns információval együtt szintén szolgálhatnak információval a célállatfajok biztonságát illetően.

#### IIIa.4B. **Klinikai vizsgálatok**

##### IIIa.4B1. **Általános elvek**

1. A klinikai vizsgálatok megtervezése, lefolytatása és a velük kapcsolatos jelentéstétel során figyelembe kell venni a VICH iránymutatásait és az Ügynökség által közzétett megfelelő iránymutatást. Az Unión kívül végzett klinikai vizsgálatokból származó adatok csak akkor vehetők figyelembe egy forgalombahozatali engedély iránti kérelem értékelésénél, ha az adatok kellően reprezentatívak az uniós helyzetet illetően.
2. A kísérleti adatokat, például a feltáró/kísérleti vizsgálatokat, vagy a nem kísérleti megközelítések eredményeit – az ettől való eltérés indokoltságának hiányában – meg kell erősíteni rendes gyakorlati körülmények között kapott adatokkal.
3. A klinikai vizsgálatok célja egy állatgyógyászati készítmény célállatfajok szempontjából vett ártalmatlanságának vagy hatékonyságának gyakorlati kipróbálása a szokásos állattartási körülmények között vagy a helyes állatorvosi gyakorlat részeként. E vizsgálatok bemutatják azt a hatást, amelyet az állatgyógyászati készítmény az ajánlott adagolási rendnek a célállatfajban való, javasolt mód(ok)on történő alkalmazása után gyakorol. A vizsgálat megtervezésekor úgy kell eljárni, hogy az alátámassza a javallatokat, és hogy figyelembe vegye a faj, kor, fajta és ivar, továbbá az állatgyógyászati készítmény használati utasítása szerinti ellenjavallatokat és a készítmény lehetséges mellékhatásait.
4. Valamennyi állatgyógyászati klinikai vizsgálatot a részletes vizsgálati jegyzőkönyvvel összhangban kell elvégezni. Az uniós állatgyógyászati klinikai vizsgálatokban használni tervezett formulációk tekintetében a »kizárólag állatgyógyászati klinikai vizsgálatban történő felhasználásra« szavakat feltűnően és letörölhetetlenül fel kell tüntetni a címkén.

5. A klinikai vizsgálatokat – indokolt esetek kivételével – kontrollállatok alkalmazásával kell végrehajtani (ellenőrzött klinikai vizsgálatok). Az új termék hatékonyságáról kapott eredményeket össze kell hasonlítani az azon célállatfajok vizsgálatával kapott eredményekkel, amelyek egy, az Unióban ugyanazon célállatfajokon ugyanazon alkalmazási javallatok tekintetében engedélyezett, bizonyítottan elfogadható szintű hatékonyságot nyújtó állatgyógyászati készítményt kaptak, vagy amelyek placebót kaptak, vagy nem részesültek kezelésben. Minden kapott eredményt, akár pozitív, akár negatív, jelenteni kell.
6. A vizsgálati jegyzőkönyv kialakításához, a klinikai vizsgálatok elemzéséhez és értékeléséhez – eltérés indokoltságának hiányában – elismert statisztikai elveket kell alkalmazni az Ügynökség által közzétett megfelelő iránymutatással összhangban.

#### IIIa.4B2. **Dokumentáció**

A hatékonyságra vonatkozó dokumentációnak tartalmaznia kell az állatgyógyászati készítményekre vonatkozó összes – akár kedvező, akár kedvezőtlen – preklinikai és klinikai dokumentációt a termék előny-kockázat viszonyának objektív, általános értékelése érdekében.

##### IIIa.4B2.1. **A preklinikai vizsgálatok eredményei**

Ha lehetséges, a következő vizsgálatok eredményeire vonatkozó adatokat meg kell adni:

- a) a farmakológiai aktivitást bizonyító vizsgálatok;
- b) a terápiás hatásért felelős farmakodinámiás hatásmechanizmust bizonyító vizsgálatok;
- c) a főbb farmakokinetikai profilt bizonyító vizsgálatok;
- d) a célállatfajok biztonságát bizonyító vizsgálatok;
- e) az adag (ideértve a dózisintervallumot, a kezelés időtartamát és az újbóli kezelést megelőző időtartamot) meghatározására és megerősítésére irányuló vizsgálatok;
- f) rezisztenciavizsgálatok, adott esetben.

Ha a vizsgálatok során nem várt eredmények fordulnak elő, azokat részletesen ki kell fejteni. Ezenkívül valamennyi preklinikai vizsgálati jelentés esetében az alábbi adatokat kell megadni.

- a) összefoglaló;
- b) vizsgálati jegyzőkönyv;
- c) a célkitűzések, a terv és a lefolytatás részletes leírása, a használt módszerek, készülékek és anyagok ismertetésével, részletesen megadva a következő adatokat: faj, kor, súly, ivar, szám, az állatok fajtája vagy fajtaváltozata, az állatok azonosítása, az alkalmazott adag, az alkalmazás módja és ütemezése;
- d) az eredmények statisztikai elemzése;
- e) a kapott eredmények objektív kifejtése, amely az állatgyógyászati készítmény célállatfajok szempontjából vett hatékonyságáról és ártalmatlanságáról levont következtetésekhez vezet.

Ezen adatok elhagyását indokolni kell.

##### IIIa.4B2.2. **A klinikai vizsgálatok eredménye**

A kísérletet végzők mindegyike köteles megadni az összes adatot, az egyedi kezelések esetében egyéni adatlapon, a csoportos kezelések esetében pedig csoportos adatlapon.

A forgalombahozatali engedély jogosultjának meg kell tennie minden szükséges intézkedést, hogy biztosítsa az adatok megadásához alapul szolgáló eredeti dokumentumok megőrzését az állatgyógyászati készítmény engedélyének lejáratát követően legalább öt évig.

A klinikai megfigyeléseket minden egyes klinikai vizsgálat tekintetében össze kell foglalni, és a vizsgálatokról és eredményeikről áttekintést kell adni, amelynek elsősorban a következőket kell tartalmaznia:

- a) a kontrollállatok és az egyedileg vagy csoportosan kezelt vizsgált állatok száma, faj, fajta vagy fajtaváltozat, életkor és ivar szerinti bontásban;
- b) a vizsgálatokból idő előtt kivont állatok száma a megfelelő indoklással;

- c) a kontrollállatok esetében meg kell adni, hogy azok:
  - i. semmilyen kezelést nem kaptak;
  - ii. placebót kaptak;
  - iii. egy másik, az Unióban az ugyanazon célállatfajokon ugyanazon alkalmazási javallatok tekintetében engedélyezett, bizonyítottan elfogadható szinten hatékony állatgyógyászati készítményt kaptak; vagy
  - iv. a vizsgálat tárgyát képező ugyanazon hatóanyagot más formulációban vagy más módon kapták;
- d) a megfigyelt mellékhatások fellépésének gyakorisága;
- e) adott esetben az állatok teljesítményére gyakorolt hatásról tett megfigyelések;
- f) az azokkal a vizsgált állatokkal kapcsolatos részletek, amelyek koruk, tartási vagy takarmányozási körülményeik, illetve rendeltetésük miatt fokozott kockázatnak vannak kitéve, vagy amelyek élettani vagy kóros állapota különös figyelmet érdemel;
- g) az eredmények statisztikai értékelése.

A vizsgálatvezetőnek általános következtetéseket kell levonnia az állatgyógyászati készítmény hatékonyságáról és a célállatfajok szempontjából vett ártalmatlanságáról a javasolt körülmények közötti alkalmazás mellett, különös tekintettel a javallatokkal és ellenjavallatokkal kapcsolatos bármely hasznos információra, az adagolásra, a kezelés átlagos időtartamára és adott esetben a más állatgyógyászati készítményekkel vagy takarmány-adalékanyagokkal való, megfigyelt kölcsönhatásaira éppúgy, mint a kezelés alatt szükséges óvintézkedésekre, valamint az esetlegesen észlelt túladagolás klinikai jeleire.

### IIIb. SZAKASZ

#### AZ IMMUNOLÓGIAI ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEKRE VONATKOZÓ KÖVETELMÉNYEK

A következő követelmények a 4. cikk (5) bekezdésében meghatározott immunológiai állatgyógyászati készítményekre alkalmazandók, kivéve, ha a IV. szakasz eltérően rendelkezik.

##### IIIb.1. **1. RÉSZ: A dokumentáció összefoglalása**

Lásd az I. szakaszt.

##### IIIb.2. **2. RÉSZ: Minőségre vonatkozó dokumentáció (fizikai-kémiai, biológiai és mikrobiológiai adatok)**

##### IIIb.2.A. **Termékleírás**

##### IIIb.2A1. **Minőségi és mennyiségi összetétel**

1. A minőségi összetétel az immunológiai állatgyógyászati készítmény valamennyi összetevője esetében az alábbiak megnevezése vagy leírása:
  - a) a hatóanyag(ok);
  - b) az adjuvánsok összetevői;
  - c) az egyéb segédanyagok összetevője/összetevői, bármilyen is azok jellege és a felhasznált mennyisége, ideértve a tartósítószeret, a stabilizátorokat, a színezékeket, az ízesítőanyagokat, az aromaanyagokat, a markereket stb. is;
  - d) a kísérő rekonstitúciós oldószerek.
2. Ezeket az (1) pontban feltüntetett adatokat ki kell egészíteni a készítmény közvetlen csomagolóanyagára és – szükség esetén – külső csomagolására vonatkozó releváns adatokkal, valamint – adott esetben – a csomagolás lezárási módjával és az azon eszközökre vonatkozó adatokkal, amelyeket az immunológiai állatgyógyászati készítmény alkalmazására vagy beadására használnak, és amelyek a gyógyszerrel együtt kerülnek kiszerelésre. Ha az eszközt az immunológiai állatgyógyászati készítménytől külön kiszerelésben adják, akkor a termék értékeléséhez szükség esetén be kell nyújtani az eszközre vonatkozó, lényeges információkat.
3. Az immunológiai állatgyógyászati készítmények összetevőinek leírásakor használandó »szokásos terminológia« a 8. cikk egyéb rendelkezéseinek alkalmazásától függetlenül:

- a) az Európai Gyógyszerkönyvben – vagy ennek hiányában valamelyik tagállam nemzeti gyógyszerkönyvében – szereplő anyagok esetében az érintett monográfia főcíme, amely minden ilyen anyag tekintetében kötelező, az érintett gyógyszerkönyvre való hivatkozással;
  - b) egyéb anyagok tekintetében a WHO által javasolt nemzetközi szabadnév, amely mellett fel lehet tüntetni más szabadnevet is, vagy ezek hiányában a pontos tudományos megnevezés; azon anyagoknál, amelyek nem rendelkeznek nemzetközi szabadnévvel vagy pontos tudományos megnevezéssel, azt adják meg, hogy hogyan és miből állították elő őket, megfelelő esetben egyéb fontos adatokkal kiegészítve;
  - c) a színezékek tekintetében meg kell adni a 2009/35/EK irányelv által a színezékekhez rendelt »E«-számot.
4. Az immunológiai állatgyógyászati készítményekben található hatóanyagok »mennyiségi összetételeként« – lehetőség szerint – meg kell adni az organizmusok számát, a specifikus fehérjetartalmat, a tömeget, a nemzetközi egységek (IU) számát vagy a biológiai aktivitást egységekben kifejezve, vagy az adagolási egységre vagy a térfogatra vonatkoztatva, az adjuváns és segédanyagok összetevői tekintetében pedig ezek mindegyikének tömegét vagy térfogatát, megfelelően figyelembe véve a IIb.2B. részben előírt adatokat.
5. Ha a biológiai aktivitás tekintetében nemzetközi egységet határoztak meg, ezt kell használni.
6. A biológiai aktivitás azon egységeit, amelyek vonatkozásában nincsenek közzétett adatok, úgy kell kifejezni, hogy az összetevő anyagok aktivitásáról szóló információ egyértelmű legyen, például a titrálással vagy a késztermék hatóértékének vizsgálatával meghatározott mennyiség megadásával.
7. Az összetételt minimális mennyiségben és adott esetben maximális mennyiségben kell kifejezni.

### IIIb.2A2. **Termékfejlesztés**

1. Magyarázatot kell fűzni többek között, de nem kizárólag a következőkhöz:
- a) az összetétel megválasztása és az összetevők megválasztása, különös tekintettel a rendeltetésükre és a megfelelő koncentrációkra;
  - b) a tartósítószeres összetételhez való hozzáadását indokolni kell;
  - c) a közvetlen csomagolás és a késztermék tárolásához és alkalmazásához használt tartálynak és annak zárórendszerének az alkalmassága. A késztermék és az elsődleges csomagolás közötti kölcsönhatásra irányuló vizsgálatot kell benyújtani, ha felmerül az ilyen kölcsönhatás lehetősége, különös ha injekciós készítményekről van szó;
  - d) az esetleges további csomagolás, külső csomagolás, ha releváns;
  - e) a javasolt alkalmazási móddal, az adagolással és a célállatfajokkal összefüggésben javasolt csomagméretek;
  - f) a rámerés(ek) a formulációban a lejáratkori minimum hatóérték/antigéntartalom garantálása érdekében, indokolással;
  - g) a hatóanyag és a késztermék gyártási folyamatának megválasztása;
  - h) a klinikai vizsgálatban használt tételek előállítására alkalmazott gyártási folyamat(ok) és a forgalomba-hozatali engedély iránti kérelemben leírt folyamat közötti különbségeket ki kell fejteni;
  - i) ha ajánlott kapcsolódó vizsgálatot (pl. diagnosztikai vizsgálatot) végezni a késztermékkel, meg kell adni a vizsgálatokkal kapcsolatos releváns információkat.
2. E magyarázatot tudományos termékfejlesztési adatokkal kell alátámasztani.

**IIIb.2B. A gyártási módszer leírása**

1. A gyártási módszernek a forgalombahozatali engedély iránti kérelemhez a 8. cikk értelmében mellékelt leírását úgy kell megfogalmazni, hogy megfelelő áttekintést adjon az elvégzett műveletek jellegéről, ideértve a gyártási folyamat főbb szakaszainak azonosítását.
2. A gyártási folyamat leírása legalább a következőket tartalmazza:
  - a) a gyártás különféle szakaszai (beleértve az antigén előállítását és a tisztítási eljárásokat is) folyamatábrával együtt, hogy meg lehessen ítélni a gyártási eljárás megismételhetőségét és a késztermékre tett esetleges káros hatások, mint pl. a mikrobiológiai szennyezés kockázatát;
  - b) folyamatos gyártás esetében a késztermék minden egyes tételének homogenitása és állandó minőségének biztosítása érdekében hozott óvintézkedések részletei. Meg kell adni a tételek meghatározására és a javasolt kereskedelmi tételek méretére (méreteire) vonatkozó információt;
  - c) valamennyi anyag felsorolása a megfelelő szakaszokban, ahol azokat felhasználták, ideértve azokat az anyagokat is, amelyeket a gyártás során nem lehet visszanyerni;
  - d) a vegyítés részletei, valamennyi felhasznált anyag mennyiségi adataival, ideértve egy reprezentatív gyártási tételre vonatkozó példát;
  - e) a gyártásközi ellenőrzések listája, ideértve a gyártás azon szakaszát is, amelyben az ellenőrzést lefolytatják;
  - f) steril készítmények esetében – ha a gyógyszerkönyvekben nem szereplő sterilizálási feltételeket alkalmaznak – a sterilizálás módszerét és/vagy a használt aszeptikus eljárásokat részletesen ismertetni kell.
3. A gyártási folyamatban alkalmazott ellenőrzés valamennyi módszerének validálását be kell mutatni, dokumentálni kell, és meg kell adni az eredményeket, amennyiben az ettől való eltérés nem indokolt. A gyártási folyamat főbb lépéseinek validálását igazolni kell, és a teljes gyártási folyamat validálását a bemutatott módszer alkalmazásával előállított három egymást követő tétel eredményeinek közlésével kell igazolni.

**IIIb.2C. A kiindulási anyagok előállítása és ellenőrzése**

1. E rész alkalmazásában a »kiindulási anyag«: az immunológiai állatgyógyászati készítmény előállítása során használt összes összetevő.
2. A kereskedelmi forgalomban kapható, márkanévvel megjelölt, felhasználásra kész adjuváns rendszerek, valamint a több összetevőből álló, a hatóanyag előállításához használt táptalajokat egyetlen kiindulási anyagnak kell tekinteni. Mindazonáltal a minőségi és mennyiségi összetételt ismertetni kell, ha a hatóságok úgy vélik, hogy ez az információ releváns a késztermék minősége és az esetlegesen felmerülő kockázatok tekintetében.
3. Ha e táptalajok vagy adjuváns rendszerek elkészítéséhez állati eredetű anyagokat használnak, fel kell tüntetni az állatfajokat és a felhasznált szövetet, emellett a megfelelő monográfiáknak, köztük az Európai Gyógyszerkönyv általános monográfiáinak és általános fejezeteinek való megfelelést igazolni kell.
4. A kérelmezőnek dokumentációt kell benyújtania annak bizonyítása érdekében, hogy a kiindulási anyagok, többek között az alaptenyészetek, a sejtbankok, a szérumtételek és a szivacsos agyvelőbántalom (TSE) átvitele tekintetében releváns állatfajoktól származó egyéb anyagok, valamint az állatgyógyászati készítmény gyártása megfelelnek az állati szivacsos agyvelőbántalom kórokozóinak emberi felhasználásra szánt és állatgyógyászati készítmények útján történő átviteli kockázatának minimálisra csökkentéséről szóló iránymutatásnak, valamint az Európai Gyógyszerkönyv megfelelő monográfiájában foglalt követelményeknek. A gyógyszerek és az egészségügyi ellátás minőségével foglalkozó európai igazgatóság (EDQM) által kiadott megfelelőségi tanúsítványok – az Európai Gyógyszerkönyv vonatkozó monográfiájára való hivatkozással – felhasználhatók a megfelelés bizonyítására.
5. A dokumentációnak tartalmaznia kell a specifikációkat, a kiindulási anyagok valamennyi tétele minőségének ellenőrzése érdekében elvégzendő vizsgálatokkal kapcsolatos információkat és a tétel eredményeit az összes felhasznált összetevő tekintetében; a dokumentációt e fejezet követelményeivel összhangban kell benyújtani.

6. A meghatározott specifikációnak való megfelelés bizonyítása érdekében a kiindulási anyagokra vonatkozóan analitikai bizonyítványokat kell benyújtani.
7. A színezékeknek minden esetben meg kell felelniük a 2009/35/EK irányelv követelményeinek.
8. Az antibiotikumok előállítás során történő használatának és a tartósítószer késztermék összetevői közé történő felvételének indokoltnak kell lennie és összhangban kell állnia az Európai Gyógyszerkönyvvel.
9. Az újszerű segédanyagok – azaz az Unióban egy állatgyógyászati készítményben első alkalommal vagy új alkalmazási móddal használt segédanyag(ok) – tekintetében meg kell adni a gyártási adatokat, a jellemzést és az ellenőrzéseket, a bizonyító ártalmatlansági – klinikai és nem klinikai – adatokra történő keresztivatkozással együtt. A színezékek tekintetében a II.2C2. rész (3) és (4) pontjában említett megfelelési nyilatkozatok elegendőnek tekinthetők.

#### IIIb.2C1. **Gyógyszerkönyvekben szereplő kiindulási anyagok**

1. Az Európai Gyógyszerkönyv monográfiái alkalmazandók az abban szereplő összes kiindulási anyagra, a megfelelően indokolt esetek kivételével.
2. A többi anyaggal kapcsolatban a tagállamok előírhatják, hogy a saját területükön gyártott termékek esetében az egyes nemzeti gyógyszerkönyveket kell betartani.
3. Az analitikai módszer leírását az adott gyógyszerkönyvre történő részletes hivatkozás is helyettesítheti.
4. A kiindulási anyagok minden egyes tételén elvégzett rutinvizsgálatoknak meg kell egyezniük a forgalombahozatali engedély iránti kérelemben feltüntetett vizsgálatokkal. Ha a gyógyszerkönyvben nem szereplő vizsgálatokat használnak, bizonyítani kell, hogy a kiindulási anyagok megfelelnek a gyógyszerkönyv minőségi követelményeinek.
5. Azokban az esetekben, amikor az Európai Gyógyszerkönyv monográfiáiban vagy a tagállami gyógyszerkönyvekben szereplő specifikáció vagy más rendelkezés esetleg nem elegendő az anyag minőségének biztosításához, az illetékes hatóságok a forgalombahozatali engedély jogosultjától részletesebb specifikációkat is kérhetnek. Az állítólagos elégtelenséget jelenteni kell a kérdéses gyógyszerkönyvért felelős hatóságoknak.

#### IIIb.2C2. **Gyógyszerkönyvekben nem szereplő kiindulási anyagok**

##### IIIb.2C2.1. **Biológiai eredetű kiindulási anyagok**

1. A leírást monográfia formájában kell elkészíteni.
2. A vakcinagyártásnak lehetőség szerint oltócsírarendszeren és létrehozott sejtbankokon kell alapulnia. A szérumokból álló immunológiai állatgyógyászati készítmények előállításához meg kell adni a termelő állatok eredetét, valamint általános egészségi és immunológiai állapotát, továbbá pontosan meghatározott forrásból származó kiindulási anyagokat kell használni.
3. A kiindulási anyagok eredetét – ideértve a földrajzi régiót is – és történetét le kell írni és dokumentálni kell.
4. Genetikailag módosított kiindulási anyagok esetében olyan részletes információkat is meg kell adni, mint a kiinduló sejtek vagy törzsek leírása, az expressziós vektor felépítése (neve, eredete, a replikon funkciója, promoter, enhancer és egyéb szabályozó elemek) a ténylegesen beillesztett DNS- vagy RNS-szekvencia ellenőrzése, a sejtekbe juttatott plazmidvektorok oligonukleotid szekvenciája, a kotranszfekciónak használt plazmidok, a hozzáadott vagy törölt gének, a végleges szerkezet biológiai jellemzői, az expresszált gének, a másolatok száma és a genetikai stabilitás.
5. Géntechnológiával módosított szervezetet (GMO) tartalmazó vagy abból álló állatgyógyászati készítmények esetében a kérelem minőségre vonatkozó részéhez csatolni kell a 2001/18/EK irányelvvvel összhangban előírt dokumentumokat.

6. A kiindulási alapternyészetet, ideértve a sejtbankokat és antiszérum készítésére használt nyers szérumot is, azonosságvizsgálatnak kell alávetni, és az idegen ágensek hiányát az Európai Gyógyszerkönyvvel összhangban igazolni kell.
7. A gyártási folyamatok bármely szakaszában felhasznált, biológiai eredetű anyagokról információt kell szolgáltatni. Ez az információ magában foglalja a következőket:
  - a) részletes adatok az anyagok eredetéről;
  - b) részletes adatok a feldolgozásról, a tisztításról és az inaktíválásról, e folyamatok validálásának és a gyártásközi ellenőrzések adataival;
  - c) részletes adatok az anyag minden egyes tételén végzett szennyezettségi vizsgálatokról.
8. Ha idegen ágens jelenlétét észlelték, vagy ennek gyanúja merül fel, a megfelelő anyagot el kell távolítani, vagy oly módon feldolgozni, amely validált kezeléssel csökkenti a jelenlét kockázatát. Ha a kezelést követően is észlelik a jelenlétet, vagy annak gyanúja merül fel, a megfelelő anyagot csak akkor szabad használni, ha a termék további feldolgozása biztosítja a kórokozó eltávolítását és/vagy inaktíválását; az idegen ágensek eltávolítását és/vagy inaktíválását bizonyítani kell.
9. Sejtbankok használatakor igazolni kell, hogy a sejtek tulajdonságai változatlanok maradtak az átoltásoknak a gyártáshoz választott legnagyobb gyakorisági szintje mellett is.
10. Élő attenuált vakcináknál igazolni kell a csíra attenuálási tulajdonságainak stabilitását. Ez jellemzően a virulencia célállatfajokban való visszatérésének hiányával érhető el, hacsaknem a speciális jellemző az attenuáláshoz kapcsolódik (pl. genetikai marker, termikus stabilitás).
11. Szükség esetén mintákat kell szolgáltatni a biológiai kiindulási anyagokból vagy a vizsgálatok során felhasznált reagenskből, hogy az illetékes hatóságok elvégezhesék az ellenőrző vizsgálatokat.

### IIIb.2C2.2. Nem biológiai eredetű kiindulási anyagok

A leírást monográfia formájában kell elkészíteni a következő pontokba szedve:

- a) a kiindulási anyag neve, a IIb.2A1. rész (3) pontja követelményeinek megfelelően, kiegészítve a kereskedelmi vagy tudományos szinonimákkal;
- b) a kiindulási anyag leírása, az Európai Gyógyszerkönyvben használt leírásokhoz hasonló formában;
- c) a kiindulási anyag funkciója;
- d) az azonosítás módszerei;
- e) bármely különleges óvintézkedés, amelyre a kiindulási anyag tárolása alatt szükség lehet, és – ha szükséges – a tárolási eltarthatósági időt is meg kell adni.

### IIIb.2D. Gyártásközi ellenőrző vizsgálatok

1. A dokumentációnak tartalmaznia kell a gyártás közbeni szakaszában a gyártási folyamat és a késztermék állandó minőségének biztosítása érdekében elvégzett ellenőrző vizsgálatokkal kapcsolatos adatokat is. Minden egyes ellenőrző vizsgálatra és analitikai módszerre specifikációt kell megállapítani. Az indokolt esetek kivételével biztosítani kell a gyártási folyamat szempontjából kritikusnak tekintett paraméterekre vonatkozó ellenőrző vizsgálat validálását.
2. Inaktívált vagy detoxikált vakcináknál az inaktíválás, illetve detoxikálás megtörténtét minden gyártási menet alatt ellenőrizni kell, közvetlenül az inaktíválás vagy detoxikálás után, valamint adott esetben a semlegesítés után, de a gyártás következő lépése előtt.
3. A 2010/63/EU irányelv rendelkezéseivel és a kísérleti és más tudományos célra használt gerinces állatok védelméről szóló európai egyezményvel összhangban a vizsgálatokat úgy kell elvégezni, hogy minél kevesebb állat felhasználását igényeljük, és hogy a legkevesebb fájdalmat, szenvedést, félelmet vagy maradandó egészségkárosodást okozzák. Ha rendelkezésre áll, alternatív *in vitro* vizsgálatot kell végezni, ha ezzel helyettesíthető vagy csökkenthető az állatok alkalmazása vagy mérsékelhető a szenvedésük.



**IIIb.2E. A készterméken végzett ellenőrző vizsgálatok**

1. A késztermék analíziséhez használt technikák leírását valamennyi vizsgálat tekintetében a minőség értékelését lehetővé tevő, kellő részletességgel kell meghatározni.
2. Ha olyan vizsgálati eljárásokat és határértéket alkalmaznak, amelyek nem szerepelnek az Európai Gyógyszerkönyv monográfiáiban, vagy ennek hiányában valamelyik tagállam gyógyszerkönyvében, de egyéb megfelelő monográfiák rendelkezésre állnak, akkor bizonyítani kell, hogy a késztermék megfelelne az adott gyógyszerkönyvben az adott gyógyszerformára meghatározott követelményeknek, ha az említett monográfiáknak megfelelően vizsgálnák. A forgalombahozatali engedély iránti kérelemben fel kell sorolni azokat a vizsgálatokat, amelyeket a késztermék minden tételének reprezentatív mintáján elvégeznek. Adott esetben a végleges ömlesztett vakcinán és nem az abból készült tételen vagy tételeken végzett vizsgálatok gyakoriságát kell megadni. Fel kell tüntetni és indokolni kell a felszabadítási határértékeket. A készterméken végzett ellenőrző vizsgálatok validálását biztosítani kell.
3. Információkat kell benyújtani a referenciaanyag létrehozására és helyettesítésére vonatkozóan is. Ha egynél több referenciaszabványt vettek alapul, minősítési historikus adatokat kel benyújtani, amelyek bemutatják hogy miként tartották fenn a különböző szabványok közötti kapcsolatot.
4. Az Európai Gyógyszerkönyv kémiai és biológiai referenciaanyagait kell használni, amennyiben azok rendelkezésre állnak. Más referenciakészítmények és szabványok alkalmazása esetén azokat azonosítani kell, és részletesen le kell írni.
5. A 2010/63/EU irányelv rendelkezéseivel és a kísérleti és más tudományos célra használt gerinces állatok védelméről szóló európai egyezményrel összhangban a vizsgálatokat úgy kell elvégezni, hogy minél kevesebb állat felhasználását igényeljék, és hogy a legkevesebb fájdalmat, szenvedést, félelmet vagy maradandó egészségkárosodást okozzák. Ha rendelkezésre áll, alternatív *in vitro* vizsgálatot kell végezni, ha ezzel helyettesíthető vagy csökkenthető az állatok alkalmazása vagy mérsékelhető a szenvedésük.
6. A késztermék általános jellemzői  
Az általános jellemzőkre vonatkozó vizsgálatok adott esetben a megjelenéssel kapcsolatosak, és fizikai vagy kémiai vizsgálatokból, úgymint vezetőképesség, pH, viszkozitás stb. vizsgálatából állnak. A kérelmezőnek minden ilyen jellemzőre meg kell adnia a specifikációt, valamint a megfelelő elfogadási határértékeket.
7. A hatóanyag(ok) azonosítása  
Szükség esetén azonosítás céljából fajlagos vizsgálatot kell végezni. Adott esetben az azonosítási vizsgálat kombinálható a tételek titerének vagy hatóértékének a vizsgálatával.
8. A tételek titere vagy hatóértéke  
A hatóanyag mennyiségének meghatározását minden egyes tételen el kell végezni annak bizonyítása céljából, hogy az egyes tételek – ártalmatlanságuk és hatékonyságuk érdekében – a megfelelő hatóértéket vagy titert tartalmazzák.
9. Adjuvánsok azonosítása és mintaelemzése  
Az indokolt esetek kivételével a késztermékben ellenőrizni kell az adjuváns és összetevőinek mennyiségét és jellegét.
10. A segédanyagok összetevőinek azonosítása és mintaelemzése  
Amennyiben szükséges, a segédanyag(ka)t legalább azonosítási vizsgálatnak kell alávetni.  
Az alsó és felső határérték vizsgálata a tartósítószer esetében kötelező. A felső határérték vizsgálata minden más olyan segédanyag-összetevő esetében kötelező, amely mellékhatás kiváltására alkalmas.
11. Sterilitási és tisztasági vizsgálatok  
Az idegen ágensektől (baktériumok, mycoplasma, gomba és bakteriális endotoxin, adott esetben) való mentességet az Európai Gyógyszerkönyv szerint kell igazolni a parenterálisan alkalmazott termékek tekintetében. A nem folyékony, nem parenterálisan alkalmazott termékek tekintetében megfelelően indokolt esetben a sterilitási vizsgálat helyett elfogadható egy maximális bioterhelési határértéknek való megfelelés.

Az idegen ágensekkel vagy egyéb anyagokkal való szennyezettség hiányának bizonyítására megfelelő vizsgálatokat kell végezni az immunológiai állatgyógyászati készítmény jellegétől, valamint a gyártás módszerétől és körülményeitől függően. Az idegen ágensek hiányának bizonyítására az Európa Gyógyszerkönyvben leírt kockázatalapú megközelítést kell alkalmazni.

12. Maradék nedvességtartalom

A liofilizált termékek minden tételén meg kell vizsgálni a maradék nedvességtartalmat.

13. Töltési mennyiség

A helyes töltési mennyiség igazolására megfelelő vizsgálatokat kell végezni.

IIIb.2F. **A tételek állandósága**

A minden egyes tétel esetében megegyező termékminőség biztosítására és a specifikációknak való megfelelés bizonyítására a gyártás során és a készterméken elvégzett valamennyi vizsgálat eredményeit tartalmazó, a rutinszerű gyártás tekintetében reprezentatív három egymást követő tételre vonatkozó teljes vizsgálati jegyzőkönyvet kell benyújtani. A több hatóanyagot tartalmazó termékek esetében kapott állandósági adatok használhatók az egy vagy több ugyanazon összetevőt tartalmazó származékos termékekénél.

IIIb.2G. **Stabilitásvizsgálatok**

1. A stabilitásvizsgálatok a hatóanyag és a késztermék stabilitásra vonatkoznak, adott esetben az oldószer(ek)e)t is ideértve.
2. Leírást kell adni azokról a vizsgálatokról, amelyeket a hatóanyag és a késztermék tekintetében javasolt eltarthatósági idő, ajánlott tárolási körülmények és az eltarthatósági időtartam végére érvényes specifikációk alátámasztása érdekében folytattak le. Ezeknek a vizsgálatoknak mindig valós idejű vizsgálatoknak kell lenniük.  
Ha a gyártási folyamat különböző szakaszaiban létrejött köztiterméket tárolják, a tárolás tervezett feltételeit és időtartamát megfelelően indokolni kell a rendelkezésre álló stabilitási adatokkal.
3. A késztermékre vonatkozó stabilitásvizsgálatokat a leírt termelési folyamat szerint előállított legalább három reprezentatív tételre kell végrehajtani, valamint a végső tartályokban tárolt termékeken; ezek közé a vizsgálatok közé tartoznak a rendszeres időközönként, a késztermék tekintetében az eltarthatósági idő jelzett lejártát követő három hónapig végzett biológiai és fizikai-kémiai stabilitásvizsgálatok.
4. A következtetéseknek tartalmazniuk kell az elemzések eredményét, és meg kell indokolniuk az ajánlott tárolási körülmények mellett javasolt eltarthatósági időt. A stabilitásvizsgálat során kapott eredményeket figyelembe kell venni a megfelelő formuláció és felszabadítási specifikációk meghatározásához, a termék jelzett eltarthatósági időnek való megfelelésének biztosítása érdekében.
5. Takarmánnyal beadott termékekénél is meg kell adni szükség szerint a termék eltarthatósági idejére vonatkozó információkat a javasolt utasítások szerint történő bekeverés különböző fázisaihoz rendelve.
6. Ha a készterméket az alkalmazás előtt fel kell oldani, vagy a készterméket ivóvízzel kell beadni, az ilyen feloldott termék javasolt eltarthatósági idejét is meg kell adni. A feloldott termék javasolt eltarthatósági idejét adatokkal kell alátámasztani.
7. A több hatóanyagot tartalmazó termékek esetében kapott stabilitási adatok kellően indokolt esetben használhatók az egy vagy több ugyanazon összetevőt tartalmazó származékos termékekénél.
8. Többadagos tartályoknál adott esetben ismertetni kell a stabilitási adatokat a termék eltarthatósági idejének igazolására az adagok megkezdését vagy a termék felnyitását követően, továbbá a már használatban lévő termékre érvényes eltarthatósági specifikációt is meg kell határozni.
9. Bármely tartósítórendszer hatékonyságát bizonyítani kell.
10. Az ugyanazon gyártótól származó, hasonló immunológiai állatgyógyászati készítményekben lévő tartósítószerek vonatkozó információ elegendő lehet.

11. Ha az aktív hatóanyagokat tárolják, a tárolás tervezett körülményeit és tartamát a stabilitási adatok alapján meg kell határozni. Ezen adatok maguknak a hatóanyagoknak a vizsgálata révén vagy a késztermék bármely megfelelő vizsgálatával kinyerhetők.

#### IIIb.2H. **Egyéb információk**

A dokumentációba az immunológiai állatgyógyászati készítmény minőségére vonatkozó, e szakaszban nem tárgyalt információk is felvehetők.

#### IIIb.3. **3. RÉSZ: Az ártalmatlanságra vonatkozó dokumentáció (ártalmatlansági és maradékanyag-vizsgálatok)**

##### IIIb.3A. **Általános követelmények**

1. Az ártalmatlanságra vonatkozó dokumentáció a következők értékelésére alkalmas:
  - a) az immunológiai állatgyógyászati készítmények ártalmatlansága a célállatfajokon történő alkalmazás esetén, és bármely nemkívánatos hatás, amely a javasolt felhasználási feltételek mellett előállhat; e nemkívánatos hatásokat a termék potenciális előnyeivel viszonyítva értékelik;
  - b) az állatgyógyászati készítmény maradékanyagai vagy a kezelt állatokból származó élelmiszerben található anyagok által az emberre gyakorolt, potenciálisan káros hatások;
  - c) azok az esetleges kockázatok, amelyeknek az állatgyógyászati készítménnyel kapcsolatba kerülő emberek vannak kitéve, például amikor a készítményt az állaton alkalmazzák;
  - d) az állatgyógyászati készítmény használatából eredő esetleges környezeti kockázatok.
2. A preklinikai vizsgálatokat a helyes laboratóriumi gyakorlatra (GLP) irányadó követelményekkel összhangban kell elvégezni.

Nem GLP vizsgálatok elfogadhatók nem célállatfajokra irányuló vizsgálatoknál, továbbá a vakcinatörzsek immunológiai, biológiai és genetikai tulajdonságait megfelelően ellenőrzött körülmények között értékelő vizsgálatokként. Egyéb eltéréseket indokolni kell.
3. Minden ártalmatlansági vizsgálatot teljes mértékben figyelembe vett, részletes vizsgálati jegyzőkönyv szerint kell végrehajtani, amelyet írásban, a vizsgálat megkezdése előtt kell rögzíteni. A kísérleti állatok jóllétét állatorvosnak kell felügyelni, és azt a vizsgálati jegyzőkönyv összeállításakor és a vizsgálatok során a legnagyobb mértékben figyelembe kell venni.
4. Előre megállapított, rendszerezett írásbeli eljárásokra van szükség az ártalmatlansági vizsgálatok megszervezéséhez, lebonyolításához, a kapcsolódó adatgyűjtéshez, a vizsgálatok dokumentációjához és ellenőrzéséhez.
5. A klinikai vizsgálatot (gyakorlati kipróbálást) a helyes klinikai gyakorlat (GCP) megállapított elveinek megfelelően kell végezni. Az eltéréseket indokolni kell.
6. Az ártalmatlansági vizsgálatok összhangban kell álljanak az Európai Gyógyszerkönyv vonatkozó követelményeivel. Az eltéréseket indokolni kell.
7. Az ártalmatlansági vizsgálatokat a célállatfajokon kell elvégezni. A használandó adag a termék felhasználásra ajánlott mennyisége, az ártalmatlanság vizsgálása céljából használt tételt pedig a kérelem 2. részében leírt gyártási folyamatnak megfelelően előállított tételből vagy tételekből kell venni.
8. A B.1., B.2. és B.3. szakaszban leírt laboratóriumi vizsgálatok tekintetében az állatgyógyászati készítmény adagjának tartalmaznia kell a maximális títret, antigéntartalmat vagy hatóértéket. Az antigén-koncentráció szükség esetén módosítható az előírt adag elérése érdekében.
9. Az immunológiai állatgyógyászati készítmények ártalmatlanságát azon célállatfajok minden kategóriáján, amelyekben felhasználásra javasolják, továbbá minden ajánlott alkalmazási módon és módszerrel és az alkalmazás javasolt ütemezését használva kell igazolni. Az alkalmazási mód és módszer tekintetében tudományosan indokolt esetben használható a legrosszabb eset forgatókönyve.

10. Élő szervezeteket tartalmazó immunológiai állatgyógyászati készítmények vonatkozásában a B.6. pont különleges követelményeket fogalmaz meg.
11. A forgalombahozatali engedély iránti kérelmet kísérő adatokat és dokumentumokat a preklinikai vizsgálatok és klinikai vizsgálatok IIIb.4B. rész (4) pontjában és IIIb.4C. rész (3) pontjában leírt követelményeivel összhangban kell benyújtani.

### IIIb.3B. **Preklinikai vizsgálatok**

#### 1. Egy adag alkalmazásának ártalmatlansága

Az immunológiai állatgyógyászati készítményt az ajánlott adagban és minden ajánlott alkalmazási módon és módszerrel alkalmazni kell a rendeltetése szerinti minden egyes állatfajon és releváns kategórián (pl. a legfiatalabb, koruknál fogva már gyógykezelhető állatok, vemhes állatok, adott esetben).

Az állatokat meg kell figyelni, és naponta meg kell vizsgálni, hogy mutatkoznak-e szisztémás és helyi reakciók jelei, amíg további reakciók már nem várhatók, de a beadást követő legalább 14 napig. Adott esetben e vizsgálatoknak az injekciós hely részletes, post mortem, makroszkópos és mikroszkópos vizsgálatát is tartalmazniuk kell. Az egyéb objektív kritériumokat, úgymint a végbélben mért hőmérsékletet vagy a teljesítményméréseket is fel kell jegyezni.

Ez a vizsgálat a (3) pontban előírt ismételt dózisz vizsgálat részét is képezheti, illetve mellőzhető akkor, ha a (2) pontban előírt túladagolási vizsgálat eredményei nem tártak fel jelentős szisztémás vagy helyi reakciókat. Ha a vizsgálatot mellőzik, a túladagolási vizsgálatban észlelt szisztémás vagy helyi reakciókat veszik alapul a termék ártalmatlanságának a készítmény jellemzőinek összefoglalójában történő leírásához.

#### 2. Egyszeri túladagolás ártalmatlansága

Csak az élő immunológiai állatgyógyászati készítmények esetében kell túladagolási vizsgálatot végezni.

Egy szokásosan tíz adagból álló immunológiai állatgyógyászati készítmény egyszeri túladagolását a célállatfaj legérzékenyebb kategóriájába tartozó állatokon minden egyes ajánlott módon és módszerrel alkalmazni kell, kivéve, ha indokolt a több hasonló alkalmazási mód közül a legérzékenyebb kiválasztása. Injekcióval beadott immunológiai állatgyógyászati készítmények esetében az alkalmazási adagokat, mód(oka)t és módszer(eke)t az egy injekciós helyen beadható maximális gyógyszer mennyiség figyelembevételével kell megválasztani.

Az állatokat a gyógyszer alkalmazását követően legalább 14 napig megfigyelés alatt kell tartani, valamint naponta vizsgálni kell, hogy mutatkoznak-e szisztémás és helyi reakciók jelei. Az egyéb kritériumokat, úgymint a végbélben mért hőmérsékletet vagy a teljesítményméréseket is fel kell jegyezni.

Adott esetben e vizsgálatoknak az injekciós hely részletes, post mortem, makroszkópos és mikroszkópos vizsgálatát is tartalmazniuk kell, ha ezt nem végezték el az (1) pont értelmében.

#### 3. Egy adag ismételt alkalmazásának ártalmatlansága

Az olyan immunológiai állatgyógyászati készítmények esetében, amelyeket az alkalmazási alaprogram részeként egynél többször kell alkalmazni, egy adag ismételt alkalmazására vonatkozó vizsgálatot kell végezni az ilyen alkalmazás által kiváltott bármely lehetséges káros hatás feltárása érdekében.

A vizsgálatot a célállatfaj legérzékenyebb kategóriáin (mint például bizonyos fajták, korcsoportok) kell elvégezni, minden egyes ajánlott alkalmazási mód és módszer használatával.

Az alkalmazások száma nem lehet kevesebb, mint az ajánlott maximális szám; a vakcinák tekintetében ennek során figyelembe kell venni az elsődleges vakcinázás és az első ismételt vakcinázás során történő alkalmazások számát.

Az alkalmazások közötti intervallum lehet a készítmény jellemzőinek összefoglalójában feltüntetettnél rövidebb. A választott időtartamot a javasolt felhasználási feltételekre tekintettel indokolni kell.

Az állatokat a legutolsó alkalmazást követően legalább 14 napon keresztül megfigyelés alatt kell tartani, valamint naponta vizsgálni kell, hogy mutatkoznak-e szisztémás és helyi reakciók jelei. Az egyéb objektív kritériumokat, úgymint a végbélben mért hőmérsékletet vagy a teljesítményméréseket is fel kell jegyezni.

#### 4. A reprodukciós teljesítmény vizsgálata

A reprodukciós teljesítmény vizsgálatát mérlegelni kell, ha egy immunológiai állatgyógyászati készítményt vemhes állatokban vagy tojómadarakban tervezik felhasználni vagy az használható ilyen állatokban, és ha az adatok azt sugallják, hogy az a kiindulási anyag, amelyből a termék származik, potenciális kockázati tényező lehet.

A hímek és a vemhes, illetve nem vemhes nőstények reprodukciós teljesítményét az ajánlott adagnak a legérzékenyebb alkalmazási módon és módszerrel történő használatával kell vizsgálni.

A vemhes állatokban való felhasználás céljára ajánlott immunológiai állatgyógyászati készítmények tekintetében a reprodukciós teljesítmény vizsgálatok a teljes vemhességi időszakra vagy a konkrét vemhességi időszakra vetítve kell kitérni az alkalmazás ártalmatlanságára a termék tervezett felhasználását figyelembe véve.

A megfigyelési időszakot ki kell terjeszteni az ellésre, hogy kivizsgálják az utódokra gyakorolt esetleges káros hatásokat, ideértve a teratogén és a vetélést indukáló hatásokat is.

Ezek a vizsgálatok az 1., a 2. és a 3. pontban ismertetett ártalmatlansági vizsgálatok vagy a IIIb.3C szakaszban előírt gyakorlati kipróbálás részét képezhetik.

#### 5. Az immunológiai funkciók vizsgálata

Ha az immunológiai állatgyógyászati készítmény kedvezőtlenül hathat a vakcinázott állat vagy utódai immunválaszára, az immunológiai funkció megfelelő vizsgálatát el kell végezni.

#### 6. Az élő vakcinákra vonatkozó különleges követelmények

##### 1. A vakcinatörzs terjedése

A vakcinatörzsnek a vakcinázott célállatokról a nem vakcinázott célállatokra való átterjedését az átterjedést legnagyobb valószínűséggel lehetővé tévő, javasolt alkalmazási móddal kell megvizsgálni. Ezenkívül szükséges lehet az olyan, nem célállatfajokra való átterjedés vizsgálata is, amelyek az élő vakcinatörzsre nagyon fogékonyak lehetnek. Meg kell adni a szokásos felhasználási feltételek mellett valószínűleg bekövetkező, állatról állatra történő átoltás számának értékelését és a lehetséges következményeket.

##### 2. A vakcinatörzs szóródása a vakcinázott állatban

A szervezetek jelenlétét kimutató vizsgálatokat az állatok ürülékén, vizeletén, tején, tojásain, orr-, száj- és egyéb váladékain kell elvégezni, amint célravezető. Ezenkívül a vakcinatörzs testen belüli szóródásának vizsgálatára is szükség lehet, különös tekintettel azokra a szervekre, amelyek esetében a feltételek kedvezőek a vakcinatörzs szaporodásához. A 2003/99/EK európai parlamenti és tanácsi irányelv szerinti zoonózisok elleni, élelmiszer-termelő állatokon alkalmazandó élő vakcinák esetében e vizsgálatoknak különösen figyelembe kell venniük az organizmusnak az injektálási helyen való perszisztenciáját.

##### 3. A virulencia növekedése

A virulencia növekedését vagy visszatérését az oltócsírával kell vizsgálni. Ha az oltócsíra nem áll rendelkezésre elégséges mennyiségben, akkor a gyártáshoz használt legalacsonyabb átoltási számú anyagot kell megvizsgálni. Ha az átoltások tekintetében más lehetőséget alkalmaznak, azt indokolni kell. Az első vakcinázást azon az ajánlott alkalmazási módon és módszerrel kell végezni, amely a virulencia visszatérését jelző virulencianövekedést leginkább elősegíti. A célállatfajokon legalább öt állatcsoporton sorozatos átoltást kell végezni, kivéve, ha több átoltás elvégzése indokolt, vagy ha az organizmus hamarabb eltűnik a vizsgált állatokból. Ha az organizmus nem szaporodik megfelelően, a lehető legtöbb átoltást kell elvégezni a célállat fajokban.

##### 4. A vakcinatörzs biológiai tulajdonságai

A vakcinatörzs belső biológiai tulajdonságainak a lehető legpontosabb meghatározása érdekében (pl. neurotropizmus) további vizsgálatokra lehet szükség.

A géntechnológiával módosított élő szervezete(ke)t tartalmazó vakcinák esetében, ha az idegen génből álló terméket szerkezeti fehérjeként építik be a törzsbe, a törzs tropizmusa vagy a virulenciája megváltozásának kockázatát kezelni kell, és szükség esetén külön vizsgálatokat kell lefolytatni.

5. A törzsek rekombinációja vagy genom-átrendeződése  
A vad törzsekkel vagy egyéb törzsekkel végbemenő rekombináció vagy genom-átrendeződés lehetőségét is értékelni kell, továbbá ismertetni kell az ilyen események következményeit.
7. Felhasználói biztonság  
Ennek a szakasznak tartalmaznia kell a IIIb.3A–IIIb.3B. részben megállapított hatások ismertetését, és ezeket a hatásokat a termékkel való emberi terhelés típusához és mértékéhez kell viszonyítani, annak érdekében, hogy megfelelő felhasználói figyelmeztetéseket és más kockázatkezelési intézkedéseket lehessen kialakítani.  
A felhasználói biztonság kapcsán az Ügynökség által közzétett megfelelő iránymutatásnak megfelelően kell eljárni.
8. Kölcsönhatások  
Ha a készítmény jellemzőinek összefoglalójában más állatgyógyászati készítményeknek való megfelelési nyilatkozat szerepel, akkor meg kell vizsgálni, hogy a kettő kombinációja ártalmatlan-e. Le kell írni a bármely más állatgyógyászati készítménnyel meglévő, ismert kölcsönhatást.

### IIIb.3C. **Klinikai vizsgálatok**

A preklinikai vizsgálatok eredményeit – indokolt esetek kivételével – klinikai vizsgálatok adataival kell alátámasztani, a forgalombahozatali engedély iránti kérelemben leírt gyártási folyamat tekintetében reprezentatív tételek felhasználásával. Mind az ártalmatlanság, mind pedig a hatékonyság vizsgálható ugyanazon klinikai vizsgálatok során.

### IIIb.3D. **Környezeti kockázatértékelés**

1. Környezeti kockázatértékelést kell végezni azon esetlegesen káros hatások értékelése érdekében, amelyeket az állatgyógyászati készítmény használata okozhat a környezetben, továbbá az ilyen hatásokból eredő kockázatok azonosítása érdekében. Az értékelés során meg kell határozni azokat az óvintézkedéseket is, amelyek az említett kockázatok mérsékléséhez szükségesek lehetnek.
2. Az értékelés két szakaszból áll. Az értékelés első szakaszát minden esetben el kell végezni. Az értékelés részletes adatait az Ügynökség által közzétett iránymutatással összhangban kell benyújtani. Ebben fel kell tüntetni a termék okozta esetleges környezetterhelést, továbbá a bármely ilyen terheléshez kapcsolódó kockázat szintjét, figyelembe véve különösen a következőket:
  - a) a célállatfajok és az alkalmazás javasolt módja;
  - b) a készítmény alkalmazásának módja és módszere, különösen annak valószínűsége, hogy a készítmény közvetlenül a környezeti rendszerbe kerül;
  - c) a készítménynek és hatóanyagainak a kezelt állatok által a környezetbe történő lehetséges kiválasztása vagy kiürítése és ezek perzisztenciája a kiválasztott anyagokban;
  - d) a fel nem használt termékek vagy hulladékok ártalmatlanítása.
3. Az esetlegesen zoonózisokat előidéző, élő vakcinatörzsek esetében értékelni kell az emberekre jelentett kockázatot.
4. Ha az első szakasz vizsgálatai a környezetterhelés releváns potenciális kockázatát jelzik, a kérelmezőnek el kell végeznie a második szakasz vizsgálatait, és értékelnie kell az(oka)t az esetleges kockázato(ka)t, amelye(ke)t az állatgyógyászati készítmény a környezetre jelenthet. Szükség esetén a termék (talaj, víz, levegő, vízrendszerek, nem célszervezetek stb.) hatásával kapcsolatos további vizsgálatokat is kell végezni.
5. A DNS-vakcinák esetében külön biztonsági aggályt jelent a DNS ivarszövetekbe történő migrációjának potenciális kockázata, illetve a vakcinált hím- és nőstényállatok csírvonalsejtjeibe történő potenciális DNS-transzfer, így az utódba történő lehetséges átvitel. A kérelmezőnek értékelnie kell és tárgyalnia kell az ilyen immunológiai állatgyógyászati készítmények emberi egészségre és környezetre (a növényeket és az állatokat is ideértve) gyakorolt potenciális kockázatát (kockázatait). Ha potenciális kockázato(ka)t azonosítanak, a vakcina hatását vizsgálni kell a kedvtelésből tartott állatokban vagy az élelmiszer-termelő állatokban való használatuktól függően, hogy információt szolgáltatassanak e kérdésben.

**IIIb.3E. Géntechnológiával módosított szervezeteket tartalmazó vagy azokból álló állatgyógyászati készítmények esetében szükséges értékelés**

1. Géntechnológiával módosított szervezeteket (GMO) tartalmazó vagy azokból álló állatgyógyászati készítmények esetében a kérelemhez a 2001/18/EK irányelv 2. cikke és C. része, valamint a GMO-kkal foglalkozó külön iránymutatás értelmében előírt dokumentumokat is csatolni kell.
2. Az emberi egészséget és a környezetet érő esetleges káros hatásokat, amelyek a GMO-król más szervezetek felé történő génátvitel, vagy génmódosulás következtében állnak elő, pontosan, esetről esetre értékelni kell. Az ilyen környezeti kockázateértékelés célja, hogy azonosítsa és értékelje a GMO emberi egészségre és környezetre (ideértve a növényeket és az állatokat is) gyakorolt esetleges közvetett és közvetlen, azonnali vagy késleltetett káros hatásait, és azt a 2001/18/EK irányelv II. mellékletében foglalt elvekkel összhangban kell lefolytatni.

**IIIb.3F. A preklinikai vizsgálatokba felveendő maradékanyag-vizsgálatok**

1. Immunológiai állatgyógyászati készítmények esetében rendszerint nincs szükség maradékanyagok vizsgálatára.
2. Ha az élelmiszer-termelő állatokon alkalmazni tervezett immunológiai állatgyógyászati készítmények előállításához antibiotikumokat, adjuvánsokat, tartósítószerket és más segédanyagokat használnak és/vagy a végleges formuláció ilyeneket tartalmaz, számolni kell a kezelt állatokból származó élelmiszerben található maradékanyagoknak való fogyasztói kitettség lehetőségével, valamint figyelembe kell venni az MRL-jogszabályoknak való megfelelést. Foglalkozni kell az e maradékanyagok késztermékben való esetleges előfordulásából eredő fogyasztói biztonsági vonatkozásokkal.
3. Élő vakcinák jól ismert zoonotikus betegségek ellen való használata esetén a szóródásra vonatkozó vizsgálatokon felül szükséges lehet az injekció beadásának helyén nyomokban maradó vakcinaorganizmusok meghatározása. Szükség esetén az ilyen maradékanyagok hatásait meg kell vizsgálni.
4. Javaslatot kell tenni az élelmezés-egészségügyi várakozási időre, és annak megfelelőségét az elvégzett maradékanyag-vizsgálatokra alapozva kell megállapítani.

**IIIb.4. 4. RÉSZ: Hatékonysági dokumentáció (preklinikai és klinikai vizsgálatok)****IIIb.4A. Általános követelmények**

1. A következő általános követelményeket kell betartani:
  - a) a hatékonysági vizsgálatok összhangban kell álljanak az Európai Gyógyszerkönyv általános követelményeivel; az eltéréseket indokolni kell;
  - b) azokat az elsődleges paramétereket, amelyeken a hatékonyság meghatározása alapul, a vizsgálatot végzőnek a vizsgálat megtervezésekor meg kell adnia, és azokon nem lehet változtatni a vizsgálat lezárultát követően;
  - c) a tervezett statisztikai elemzéseket részletesen be kell mutatni a vizsgálati jegyzőkönyvekben;
  - d) az antigének vagy a vakcinatörzs megválasztását járványügyi adatokkal kell igazolni;
  - e) a laboratóriumi körülmények között végzett hatékonysági vizsgálatok olyan ellenőrzött vizsgálatok, amelyek kezeletlen kontrollállatokra is kiterjednek, kivéve, ha ez állatjóléti okok miatt nem indokolt, a hatékonyság pedig másként is bizonyítható.

2. Általában a preklinikai vizsgálatokat gyakorlati kipróbálással kell alátámasztani.

Ha a preklinikai vizsgálatok teljes egészében alátámasztják a készítmény jellemzőinek összefoglalójában szereplő állításokat, gyakorlati kipróbálás keretében történő vizsgálatra nincs szükség.

A preklinikai vizsgálatok eredményeit – indokolt esetek kivételével – a klinikai vizsgálatok adataival kell alátámasztani, a forgalombahozatali engedély iránti kérelemben leírt gyártási folyamat tekintetében reprezentatív tételek felhasználásával. Mind az ártalmatlanság, mind pedig a hatékonyság vizsgálható ugyanazon klinikai vizsgálatok során.

3. Minden vizsgálatot kellő részletességgel kell bemutatni, hogy az illetékes hatóságok megfelelően értékelhessék. A vizsgálatban alkalmazott technikák érvényességét bizonyítani kell.
4. Minden eredményt jelteni kell, akár kedvező, akár nem:
  - a) Az immunológiai állatgyógyászati készítmények hatékonyságát azon célállatfaj minden kategóriáján, amelyekben felhasználásra javasolják, továbbá minden javasolt alkalmazási módon és módszerrel és az alkalmazás javasolt ütemezését használva kell igazolni. A védettség kialakulását és időtartamát – az egyébként indokolt esetek kivételével – kísérleti eredményekkel kell alátámasztani.
  - b) Adott esetben megfelelően értékelni kell a passzíván szerzett és anyai eredetű antitestek szerepét a vakcina hatékonyságában, ha a vakcinát olyan korú állatoknak adják be, amikor még jelen van az anyától szerzett immunitás.
  - c) A multivalens és kombinált immunológiai állatgyógyászati készítmények minden összetevőjének hatékonyságát igazolni kell. Ha a terméket kombinációban vagy valamely másik állatgyógyászati készítménnyel történő egyidejű alkalmazásra ajánlják, megfelelő vizsgálatokkal igazolni kell, hogy a kettő kombinációja hatékony. Le kell írni bármely más állatgyógyászati készítménnyel meglévő, ismert kölcsönhatást.
  - d) Ha a termék a kérelmező által ajánlott vakcinázási program részét képezi, az immunológiai állatgyógyászati készítmény elsődleges vagy emlékeztető hatását, illetve a program egészének hatékonyságára gyakorolt hatását igazolni kell.
  - e) Az alkalmazandó adag a terméknek az a mennyisége, amelyet használatra ajánlanak, a hatékonyság vizsgálatára felhasználandó tételt pedig a kérelem 2. részében leírt gyártási folyamatnak megfelelően előállított tételből vagy tételekből kell venni.
  - f) Az állatokon diagnosztikai céllal alkalmazott immunológiai állatgyógyászati készítmények esetében a kérelmezőnek jeleznie kell, hogy a termékre adott reakciókat hogyan kell értelmezni.
  - g) A vakcinázott és fertőzött állatok közötti megkülönböztetés lehetővé tételére szánt vakcinák (markervakcinák) esetében, amennyiben a hatékonyságra vonatkozó állítás *in vitro* diagnosztikai vizsgálatokra támaszkodik, elegendő adatokat kell benyújtani a diagnosztikai vizsgálatokra vonatkozóan, hogy lehetővé váljon a markertulajdonságokkal kapcsolatos állítások megfelelő értékelése.

#### IIIb.4B. Preklinikai vizsgálatok

1. Elméletileg a hatékonyságot ellenőrzött laboratóriumi körülmények között kell bemutatni, felülfertőzéssel, miután az immunológiai állatgyógyászati készítményt az ajánlott felhasználási feltételek mellett alkalmazták a célállaton. Amennyire lehet, a felülfertőzés körülményeinek a természetes fertőzés körülményeit kell tükrözniük. A felülfertőzési törzsre és annak relevanciájára vonatkozó adatokat meg kell adni.
2. Az élő vakcinák tekintetében a hatékonysági vizsgálatokhoz használt termékeket a minimumtírt vagy -hatóértéket tartalmazó tételből vagy tételekből kell venni. Egyéb termékek esetében – egyéb indok hiányában – olyan tételekből származó termékeket kell használni, amelyek tartalmazzák az érvényességi idő lejártakor várt minimális hatáserősséget vagy hatóértéket.
3. Ha lehet, meg kell határozni és dokumentálni kell azokat az immunmechanizmusokat (sejtes/humorális, helyi/általános, immunglobulin-osztályok), amelyek a célállatokban az immunológiai állatgyógyászati készítménynek az ajánlott módon történő alkalmazása után keletkeztek.
4. Minden preklinikai vizsgálatnál meg kell adni a következőket:
  - a) összefoglaló;
  - b) adott esetben a preklinikai vizsgálatokat érintő helyes laboratóriumi gyakorlat betartására vonatkozó nyilatkozat;
  - c) a vizsgálatokat végző szerv neve;



- d) részletes kísérleti jegyzőkönyv a felhasznált módszerek, készülékek és anyagok leírásával, részletesen megadva a következő adatokat: az állatok faja vagy fajtája, az állatok kategóriája, beszerzési helyük, azonosításuk és számuk, tartási és takarmányozási körülményeik (többek között annak megállapítása, hogy azok meghatározott kórokozótól és/vagy meghatározott ellenanyagoktól mentesek-e, takarmányuk milyen mennyiségben tartalmaz adalékanyagokat, és azok milyen jellegűek), az adagok, az alkalmazás módjai, ütemezése és időpontjai, az alkalmazott statisztikai módszerek leírása és indokolása;
- e) kontrollállatok esetében annak megállapítása, hogy kaptak-e placebót, vagy semmilyen kezelésben nem részesültek;
- f) a kezelt állatok tekintetében adott esetben annak megállapítása, hogy a vizsgált terméket kapták-e vagy más, az Unióban engedélyezett készítményeket;
- g) az összes kapott egyedi vagy általános megfigyelés és eredmény (átlagokkal és szórással), akár kedvező, akár nem. Az adatokat kellő részletességgel kell ismertetni ahhoz, hogy az eredményeket a szerző saját értelmezésétől függetlenül, kritikusan lehessen értékelni. Az egyedi adatokat táblázatos formában kell bemutatni. Magyarázat- és illusztrációként az eredményekhez feljegyzések, fotomikrogrammok stb. másolatait lehet csatolni;
- h) a megfigyelt mellékhatások jellege, gyakorisága, időtartama;
- i) a vizsgálatból idő előtt kivont állatok száma a megfelelő indoklással;
- j) az eredmények statisztikai elemzése, ha a vizsgálati program ezt megköveteli, és az adatok szórásnégyzete;
- k) társuló betegségek előfordulása és lefolyása;
- l) minden (a vizsgált terméktől eltérő) állatgyógyászati készítmény adatai, amelyeket a vizsgálat során alkalmazni kellett;
- m) bármely egyéb megfigyelés és a jegyzőkönyvtől való eltérés, és annak lehetséges hatásai az eredményre;
- n) a kapott eredmények objektív kifejtése, amely a készítmény ártalmatlanságára és hatékonyságára vonatkozó következtetésekhez vezet.

#### IIIb.4C. **Klinikai vizsgálatok**

1. A preklinikai vizsgálatok eredményeit – az indokolt esetek kivételével – a gyakorlati kipróbálásból származó adatokkal kell alátámasztani, a forgalombahozatali engedély iránti kérelemben leírt gyártási folyamat tekintetében reprezentatív tételek felhasználásával. Mind az ártalmatlanság, mind pedig a hatékonyság vizsgálható egyazon gyakorlati kipróbálás során.
2. Ha a preklinikai vizsgálatok nem igazolják kellőképpen a hatékonyságot, a gyakorlati kipróbálások önmagukban történő elvégzése is elfogadható.
3. A gyakorlati kipróbálások során kapott eredmények adatainak kellően részleteseknek kell lenniük ahhoz, hogy lehetőség legyen az adatok objektív megítélésére. Tartalmazniuk kell a következőket:
  - a) összefoglaló;
  - b) adott esetben a helyes klinikai gyakorlat betartására vonatkozó nyilatkozat;
  - c) a vizsgálatot végző neve, címe, beosztása és képesítése;
  - d) az alkalmazás helye, ideje, az állat(ok) tulajdonosának nevéhez és címéhez kapcsolható azonossági kód;
  - e) a vizsgálati jegyzőkönyv részletei, a használt módszerek, készülékek és anyagok ismertetésével, részletesen megadva a következő adatokat: az alkalmazás módja és módszere, ütemezése, az adagok, az állatok kategóriái, a megfigyelés időtartama, a szerológiai válasz és más olyan vizsgálatok, amelyeket az alkalmazást követően végeztek az állatokon;
  - f) kontrollállatok esetében annak megállapítása, hogy kaptak-e placebót, versenytárs terméket, vagy semmilyen kezelésben nem részesültek;
  - g) a kezelt és kontrollállatok azonosítása (szükség szerint csoportosan vagy egyedileg), fajuk, fajtájuk vagy fajtaváltozatuk, életkoruk, súlyuk, ivaruk és élettani állapotuk megadásával;

- h) a tenyésztési és takarmányozási módszer rövid leírása és a takarmányban található adalékanyagok jellege, mennyisége;
- i) a megfigyelések részletes adatai, teljesítménymutatók és eredmények (átlagok és szórás); az egyedi adatokat is fel kell tüntetni, ha a vizsgálatokat és méréseket egyedileg végezték;
- j) az eredmények statisztikai elemzése, ha a vizsgálati program ezt megköveteli, és az adatok szórásnégyzete;
- k) a vizsgálatok során tett összes megfigyelés és eredmény, legyenek azok kedvezőek vagy sem, a megfigyelések teljes leírásával és a termék értékeléséhez szükséges aktivitásvizsgálatok objektív eredményeivel; meg kell határozni a használt technikákat, és meg kell magyarázni az eredményekben megfigyelhető eltérések jelentőségét;
- l) az állatok teljesítményére gyakorolt hatások;
- m) a vizsgálatokból idő előtt kivont állatok száma a megfelelő indoklással;
- n) a megfigyelt mellékhatások jellege, gyakorisága, időtartama;
- o) társuló betegségek előfordulása és lefolyása;
- p) a vizsgálat során alkalmazott (a vizsgálttól eltérő) állatgyógyászati készítmények részletes adatai, amelyeket akár a vizsgált készítménnyel egyidejűleg, akár azt megelőzően, akár a megfigyelési idő alatt alkalmaztak az állaton; a megfigyelt kölcsönhatások részletezése;
- q) bármely egyéb megfigyelés és a vizsgálati jegyzőkönyvtől való eltérés, és annak lehetséges hatásai az eredményre;
- r) a kapott eredmények objektív kifejtése, amely a készítmény ártalmatlanságára és hatékonyságára vonatkozó következtetésekhez vezet.

#### IV. SZAKASZ

##### AZ EGYEDI FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY IRÁNTI KÉRELMEKKEL KAPCSOLATOS KÖVETELMÉNYEK

#### IV.1. A generikus állatgyógyászati készítményekre vonatkozó követelmények

- IV.1.1. A 18. cikk (generikus állatgyógyászati készítmények) alapuló kérelmekbe bele kell foglalni az e melléklet II. szakasza 1. és 2. részében említett adatokat. Ha a 18. cikk (7) bekezdése értelmében szükség van rá, környezeti kockázatértékelést is csatolni kell. Emellett a dokumentációnak tartalmaznia kell azt igazoló adatokat, hogy a terméknek ugyanaz a minőségi és mennyiségi hatóanyag-összetétele és gyógyszerformája, mint a referenciakészítménynek; ezenfelül a referenciakészítménnyel való biológiai egyenértékűséget igazoló adatokat, vagy arra vonatkozó indokolást, hogy e vizsgálatokat miért nem végezték el, hivatkozva a megállapított iránymutatásra. Minden azonnali hatóanyagleadású, bevételre szánt gyógyszerforma egy és ugyanazon gyógyszerformának tekintendő.

A biológiai (és az immunológiai) állatgyógyászati készítmények tekintetében a szabványos generikus megközelítés főszabályként nem tekinthető megfelelőnek, és hibrid megközelítést kell követni (lásd a IV.2. részt).

- IV.1.2. A generikus állatgyógyászati készítmények tekintetében az ártalmatlanságra és a hatékonyságra vonatkozó bíráló szakértői jelentésekben különösen az alábbi elemekre kell összpontosítani:
- a) a biológiai egyenértékűségre való hivatkozás indokai;
  - b) mind a hatóanyag(ok), mind a kész gyógyszer tételeiben jelenlévő szennyeződésekről (és adott esetben a tárolás során keletkező bomlástermékekről) adott összefoglaló, e szennyeződések értékelésével együtt;
  - c) a biológiai egyenértékűségi vizsgálatok értékelése és minden olyan információ, amely alátámaszthatja a biológiai egyenértékűségre vonatkozó állítást az Ügynökség által közzétett vonatkozó iránymutatás szerint;
  - d) minden további adat, amely igazolja egy engedélyezett hatóanyag különböző sói, észterei vagy származékai ártalmatlansága és hatékonysági tulajdonságainak az egyenértékűségét;

- e) a felhasználói biztonsági kockázatértékelés felülvizsgálata, a generikus állatgyógyászati készítmények és az állatgyógyászati referenciakészítmények közötti különbségekre (például a segédanyag-összetételre) összpontosít;
- f) a környezeti kockázatértékelés felülvizsgálata, adott esetben.

IV.1.3. Antimikrobiális anyagot tartalmazó generikus állatgyógyászati készítmény alkalmazásakor meg kell adni a szakirodalmi adatokból ismert rezisztenciaszinttel kapcsolatos információkat.

IV.1.4. Parazitaellenes anyagot tartalmazó generikus állatgyógyászati készítmény esetében meg kell adni a szakirodalmi adatokból ismert rezisztenciaszinttel kapcsolatos információkat.

IV.1.5. Az izomba, a bőr alá történő vagy transzdermális alkalmazásra szánt generikus állatgyógyászati készítmények esetében a következő további adatokat kell benyújtani:

- a) az alkalmazás helyéről a maradékanyagok egyenértékű vagy eltérő kiürülésének igazolására irányuló bizonyítékok, ami megfelelő maradékanyag-kiürülési vizsgálatokkal támasztható alá;
- b) az alkalmazás helyén a célállat-tolerancia igazolására irányuló bizonyítékok, ami megfelelő célállat-toleranciai vizsgálatokkal támasztható alá.

#### IV.2. **A hibrid állatgyógyászati készítményekre irányuló kérelmek**

IV.2.1. A 19. cikk (hibrid állatgyógyászati készítmények) alapuló kérelmek olyan állatgyógyászati készítményekre vonatkoznak, amelyek hasonlóak egy állatgyógyászati referenciakészítményhez, de nem felelnek meg a generikus állatgyógyászati készítmények fogalom meghatározásában foglalt feltételeknek.

IV.2.2. Az ilyen kérelmek esetében a következő információkat kell megadni:

- a) az e melléklet II. vagy adott esetben III. szakasza 1. és 2. részében említett valamennyi adat;
- b) a dokumentáció 3. és 4. része tekintetében a hibrid kérelmek támaszkodhatnak részben egy már engedélyezett állatgyógyászati referenciakészítmény megfelelő ártalmatlansági, maradékanyag-, preklinikai és klinikai vizsgálataira és részben új adatokra. Az új adatok közé tartozik a felhasználói biztonsági kockázatértékelés és a környezeti kockázatértékelés a 18. cikk (7) bekezdésének megfelelően, adott esetben. Ezenfelül az érintett termékek (például antimikrobiális és parazitaellenes szerek) tekintetében adott esetben a rezisztencia kialakulásának kockázatával is foglalkozni kell.

IV.2.3. Biológiai (többek között immunológiai) állatgyógyászati készítmények esetében átfogó összehasonlíthatósági felülvizsgálatot kell végezni, a minőségre, az ártalmatlanságra és a hatékonyságra kiterjedően.

IV.2.4. Egy másik engedélyezett állatgyógyászati készítménnyel kapcsolatos adatokra való hivatkozás esetén indokolni kell ezen adatoknak az új termék tekintetében való használatát és relevanciáját.

IV.2.5. Az ártalmatlanság és a hatékonyság alátámasztásához szükséges új adatok terjedelme az új egyedi termék sajátos jellemzőitől függ, valamint attól, hogy mennyiben különbözik az állatgyógyászati referenciakészítménytől; e terjedelmet esetről esetre kell meghatározni. Az új termékre vonatkozóan új preklinikai és klinikai adatokat kell minden olyan szempont tekintetében előterjeszteni, amelyet az állatgyógyászati referenciakészítmény nem támaszt alá megfelelően.

IV.2.6. Ha új vizsgálatokat végeznek egy harmadik országban engedélyezett állatgyógyászati referenciakészítmény tételein, a kérelmezőnek igazolnia kell, hogy az állatgyógyászati referenciakészítményt az Unióban megállapítottakkal egyenértékű követelményekkel összhangban engedélyezték, és hogy a két készítmény olyan nagymértékben hasonlít egymáshoz, hogy a preklinikai, illetve klinikai vizsgálatok során helyettesíthetik egymást.

#### IV.3. **A több hatóanyagot tartalmazó állatgyógyászati készítményekre irányuló kérelmek**

IV.3.1. Az olyan egyedi hatóanyagokból álló fix kombinációkra irányuló kérelmet, amelyek már tárgyát képezték egy adott állatgyógyászati készítmény EGT-ben történő forgalombahozatali engedélyezésének, a 20. cikkel összhangban kell előterjeszteni.

A legalább egy olyan új hatóanyagot tartalmazó fix kombinációkat, amelyet egy adott állatgyógyászati készítmény EGT-ben történő forgalomba hozatala tekintetében még nem engedélyeztek, a 8. cikkel összhangban kell előterjeszteni.

IV.3.2. A 20. cikk szerint benyújtott kérelmek tekintetében az 1., 2., 3., és 4. részt magában foglaló teljes dokumentációt át kell adni.

IV.3.3. A hatóanyagok kombinációjára vonatkozó érvényes terápiás elveken alapuló, megalapozott olyan tudományos indokolást kell benyújtani, klinikai adatokkal együtt, amely igazolja valamennyi hatóanyag szükségességét és hozzájárulását a kezelés időpontjában.

IV.3.4. Általánosságban a fix kombinációk vonatkozásában minden ártalmatlansági és hatékonysági adatot közölni kell, és a kizárólag az egyedi hatóanyagokra vonatkozó ártalmatlansági és biztonsági adatokra nincs szükség, kivéve, ha pontosítani kell egyedi farmakológiai tulajdonságaikat.

IV.3.5. Ha egy egyedi, ismert hatóanyagra vonatkozóan a kérelmezőnek rendelkezésére állnak kellő részletettségű ártalmatlansági és hatékonysági adatok, ezeket az adatokat meg lehet adni, hogy ezáltal elkerülhető legyen a fix kombinációra vonatkozó egyes vizsgálatok elvégzése, vagy hogy releváns információkkal szolgáljanak. Ebben az esetben a hatóanyagok közötti lehetséges kölcsönhatást is vizsgálni kell.

IV.3.6. A felhasználói biztonság értékelését, a környezeti kockázatértékelést, a maradékanyag-kiürülési vizsgálatot és a klinikai vizsgálatokat le kell folytatni a fix kombinációkon.

IV.3.7. A végleges formuláción célállatbiztonsági vizsgálatot kell végezni, kivéve, ha ennek elhagyása indokolt.

#### IV.4. **Hozzáférési felhatalmazás birtokában benyújtott kérelmek**

IV.4.1. A 21. cikk alapján benyújtott kérelmek olyan termékekre vonatkoznak, amelyek összetétele, gyógyszerformája és gyártási folyamata (ideértve a nyersanyagokat és a kiindulási anyagokat, a folyamat paramétereit és a gyártási helyeket) megegyezik a már engedélyezett állatgyógyászati készítményével.

IV.4.2. Az ilyen kérelmek dokumentációinak csak az I. melléklet 1A. és 1B. részében leírt adatokat (1–6.4. pont) kell tartalmazniuk, feltéve, hogy az eredeti állatgyógyászati készítmény forgalombahozatali engedélyének jogosultja írásban felhatalmazását adta arra, hogy a kérelmező az említett termék dokumentációja 1C., 2., 3. és 4. részének tartalmára hivatkozzon. Ebben az esetben nem kell a minőségre, az ártalmatlanságra és a hatékonyságra vonatkozó bíráló szakértői jelentéseket benyújtani. A kérelmezőnek a kérelemhez csatolnia kell az írásbeli felhatalmazás bizonyítékát.

#### IV.5. **Szakirodalmi adatokon alapuló kérelmek**

IV.5.1. Azon állatgyógyászati készítményekre, amelyek hatóanyagát (hatóanyagait) az állategészségügyben általánosan alkalmazzák a 22. cikkben említettek szerint, és amelyek hatása elismert, és amelyek elfogadható ártalmatlansági szinttel rendelkeznek, az alábbi különös szabályok vonatkoznak.

IV.5.2. Az 1., 2., 3., és 4. részt magában foglaló teljes dokumentációt át kell adni. A kérelmezőnek be kell nyújtania az 1. és 2. részt az e mellékletben leírtak szerint. A 3. és 4. rész tekintetében részletes tudományos szakirodalmi adatokat, továbbá a szakirodalmi referenciák és az állatgyógyászati készítmény közötti megfelelő kapcsolatot igazoló információt be kell nyújtani az ártalmatlanságra és a hatékonyságra irányulóan. A szakirodalmi adatokat esetlegesen ki kell egészíteni termékspecifikus dokumentációval, például a felhasználók biztonságára vonatkozó és környezeti kockázatértékeléssel, vagy a maradékanyagok vizsgálatára vonatkozó adatokkal, hogy igazolják a javasolt élelmezés-egészségügyi várakozási időt.

IV.5.3. A IV.5.3.1–IV.5.3.12. részben meghatározott különös szabályokat alkalmazni kell a jól megalapozott állatgyógyászati alkalmazás igazolására.

- IV.5.3.1. Az állatgyógyászati készítmények összetevői jól megalapozott állatgyógyászati alkalmazásának megállapítása érdekében a következő tényezőket kell figyelembe venni:
- a) mennyi ideig használták a hatóanyagot rendszeresen a célállatfajban a javasolt alkalmazási módnak és adagolási rendnek megfelelően;
  - b) a hatóanyag(ok) használatának mennyiségi aspektusai, figyelembe véve, hogy a hatóanyag(oka)t milyen mértékben használták a gyakorlatban, ideértve a használat földrajzi kiterjedését is;
  - c) milyen mértékű tudományos érdeklődés kísérte a hatóanyag(ok) felhasználását (visszhangja a megjelent tudományos szakirodalomban);
  - d) a tudományos értékelések koherenciája.
- IV.5.3.2. Különböző hatóanyagok jól megalapozott alkalmazásának megállapításához különböző hosszúságú időszakokra lehet szükség. Mindenesetre a gyógyszerek összetevőinél a jól megalapozott állatgyógyászati alkalmazás megállapításához szükséges időszak nem lehet tíz évnél kevesebb, az anyagnak az Unióban állatgyógyászati készítményként való első szisztematikus és dokumentált felhasználásától számítva.
- IV.5.3.3. Az állatgyógyászati alkalmazás nem kizárólag az engedélyezett állatgyógyászati készítménykénti felhasználást jelenti. A jól megalapozott állatgyógyászati alkalmazás a célállatfajon konkrét terápiás céllal történő alkalmazásra utal.
- IV.5.3.4. Ha jól megalapozott alkalmazású anyagot teljesen új terápiás javallatra terveznek használni, nem lehet kizárólag a jól megalapozott állatgyógyászati alkalmazásra hivatkozni. Az új terápiás javallatra vonatkozó további adatokat, a megfelelő ártalmatlansági és maradékanyag-vizsgálatokkal, preklinikai és klinikai adatokkal együtt meg kell adni, és ilyen esetben nem lehet a 21. cikk alapján benyújtani a kérelmet.
- IV.5.3.5. A kérelmező által benyújtott, közzétett dokumentációt szabadon elérhetővé kell tenni a nyilvánosság számára, és azt szakmailag megbízható forrásnak kell közzétenni, lehetőség szerint lektorálva.
- IV.5.3.6. A dokumentációnak elegendő adatot kell tartalmaznia a független értékelés lehetővé tételéhez.
- IV.5.3.7. A dokumentációnak – az ajánlott javallat tekintetében a célállatfajokon történő javasolt alkalmazási mód és adagolási rend mellett – ki kell terjednie a termék ártalmatlansági és/vagy hatékonysági értékelésének minden vonatkozására. Tartalmaznia kell a vonatkozó szakirodalmi áttekintést vagy hivatkozni kell a szakirodalomra, figyelembe véve a forgalomba hozatal megelőző és az azt követő vizsgálatokat is, valamint az epidemiológiai vizsgálatok, különösen az összehasonlító epidemiológiai vizsgálatok tapasztalatairól kiadott tudományos szakirodalmat.
- IV.5.3.8. Közölni kell minden dokumentációt, legyen az kedvező vagy sem. A jól megalapozott állatgyógyászati alkalmazásra vonatkozó rendelkezések tekintetében különösen azt szükséges tisztázni, hogy nemcsak a vizsgálatokra és kísérletekre vonatkozó adatok, hanem más bizonyítási forrásokra (forgalomba hozatalt követő vizsgálatok, epidemiológiai vizsgálatok stb.) történő szakirodalmi hivatkozás is szolgáltatathat érvényes bizonyítékot valamely termék ártalmatlanságáról és hatékonyságáról, ha a kérelmező kielégítően megmagyarázza és indokolja ezen információforrások felhasználását.
- IV.5.3.9. A nyilvános értékelési jelentések vagy az információhoz való szabad hozzáférést biztosító összefoglalók nem tekinthetők úgy, hogy elégséges információt szolgáltatnak, az Ügynökség által a maradékanyag-határértékek megállapítására vonatkozó kérelem értékelését követően közzétett értékelési jelentést leszámítva, amely megfelelően felhasználható szakirodalomként, különösen ártalmatlansági vizsgálatokhoz.
- IV.5.3.10. Különös figyelmet kell szentelni minden hiányzó információnak, és indokolni kell, hogy miért támasztható alá az ártalmatlanság és/vagy a hatékonyság kimutatásának elfogadható szintje, miközben bizonyos információk hiányoznak.
- IV.5.3.11. Az ártalmatlanságra és a hatékonyságra vonatkozó bíráló szakértői jelentésekben magyarázatot kell adni az olyan benyújtott adatok relevanciájára, amelyek nem a forgalomba hozni szándékozott termékre, hanem egy másik termékre vonatkoznak. Meg kell ítélni azt, hogy a szakirodalomban tanulmányozott termék a meglévő különbségek ellenére kielégítően vagy tudományosan összekapcsolható-e azzal a termékkel, amely tekintetében forgalombahozatali kérelmet nyújtottak be.
- IV.5.3.12. Az ugyanazon összetevőket tartalmazó egyéb termékekkel kapcsolatos, forgalomba hozatal utáni tapasztalatok különösen fontosak, és a kérelmezőknek külön hangsúlyt kell fektetniük e kérdésre.

**IV.6. Korlátozott piacokra vonatkozó kérelmek**

- IV.6.1. Korlátozott piacra kiadható a forgalombahozatali engedély átfogó ártalmatlansági és/vagy hatékonysági adatok hiányában, a 23. cikkben előírtaknak megfelelően, ha a kérelmező bizonyítja, hogy a terméket egy korlátozott piacon kívánják felhasználni, és hogy az új termék hozzáférhetőségéből származó előny nagyobb, mint az e mellékletben előírt bizonyos ártalmatlansági vagy hatékonysági adatok elhagyásából eredő kockázat.
- IV.6.2. Az ilyen kérelmek tekintetében a kérelmezőnek be kell nyújtania az 1. és 2. részt az e mellékletben leírtak szerint.
- IV.6.3. Ami a 3. és 4. részt illeti, az e mellékletben előírt bizonyos ártalmatlansági és hatékonysági adatok elhagyhatók. Az elhagyható ártalmatlansági és hatékonysági adatok terjedelme tekintetében az Ügynökség által közzétett vonatkozó iránymutatást kell figyelembe venni.

**IV.7. Rendkívüli körülmények esetén benyújtott kérelmek**

- IV.7.1. Rendkívüli közegészségügyi vagy állategészségügyi körülmények esetén a 25. cikk értelmében forgalombahozatali engedély adható egy állatgyógyászati készítmény számára, bizonyos különös feltételekre, kötelezettségekre és/vagy korlátozásokra is figyelemmel.
- IV.7.2. Az ilyen kérelmek tekintetében a kérelmezőnek be kell nyújtania az e melléklet szerint leírt 1. részt, azon indokolással együtt, hogy az érintett állatgyógyászati készítmény azonnali piaci hozzáférhetőségének előnye miért nagyobb, mint az abban rejlő kockázat, hogy bizonyos minőségi, ártalmatlansági vagy hatékonysági dokumentációt nem adtak át.
- IV.7.3. A 2., 3. és 4. rész tekintetében az e mellékletben előírt bizonyos minőségi, ártalmatlansági vagy hatékonysági adatok elhagyhatók, ha a kérelmező indokolja, hogy ezeket az adatokat a benyújtás idején nem lehetett átadni. Az összes ilyen kérelem vonatkozásában az alapvető követelmények azonosításához az Ügynökség által közzétett vonatkozó iránymutatást kell figyelembe venni.
- IV.7.4. Engedélyezést követő vizsgálatok előírhatók a forgalombahozatali engedély feltételeinek részeként, és azokat az e mellékletben a minőségi, ártalmatlansági és hatékonysági vizsgálatok tekintetében leírt általános elvek, valamint a vizsgálatban tárgyalandó kérdéstől függően alkalmazandó, megfelelő iránymutatások szerint kell megtervezni, lefolytatni, elemezni és bemutatni.

**V. SZAKASZ****A KÜLÖNLEGES ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEKRE VONATKOZÓ FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY IRÁNTI KÉRELMEKKEL KAPCSOLATOS KÖVETELMÉNYEK**

E szakasz az egyes állatgyógyászati készítményekre vonatkozó azon különös követelményeket állapítja meg, amelyek az azokban meglévő hatóanyagok jellegéhez kapcsolódnak.

**V.1. Újfajta gyógyászati területet képviselő állatgyógyászati készítmények****V.1.1. Általános követelmények**

- V.1.1.1. A hatóanyagtól és a hatás kifejtésének módjától függően az újfajta gyógyászati területet képviselő állatgyógyászati készítmények az alábbi három kategória bármelyikébe tartozhatnak:
- nem biológiai állatgyógyászati készítmények;
  - nem immunológiai biológiai állatgyógyászati készítmények;
  - immunológiai állatgyógyászati készítmények.
- V.1.1.2. A 4. cikk 43. pontjában meghatározott újfajta gyógyászati területet képviselő állatgyógyászati készítményekkel kapcsolatos forgalombahozatali engedély iránti kérelmek tekintetében főszabályként az e melléklet II. vagy III. szakaszában bemutatott formátumot vagy adatkövetelményeket kell betartani, az újfajta gyógyászati terület kategóriájától függően. A II. vagy III. szakaszban és az Ügynökség által közzétett bármely vonatkozó iránymutatásban leírt követelményeknek megfelelően szokásosan teljes, 1., 2., 3. és 4. részt tartalmazó dokumentációt be kell nyújtani. Indokolt esetben el lehet térni e melléklet követelményeitől. Adott esetben, és figyelembe véve az újfajta gyógyászati területet képviselő termékek sajátosságait, további követelmények lehetnek fontosak a termékek adott típusai tekintetében.

- V.1.1.3. Az újfajta gyógyászati területet képviselő állatgyógyászati készítmények gyártási folyamatainak meg kell felelniük a helyes gyártási gyakorlatnak (GMP), szükség esetén az e termékek sajátos jellegéhez igazítva. Az újfajta gyógyászati területet képviselő állatgyógyászati készítmények tekintetében egyedi iránymutatásokat kell kidolgozni, hogy kellően visszatükrözzék a gyártási folyamatuk sajátos jellegét.
- V.1.1.4. Az újfajta gyógyászati területet képviselő készítmények sajátos jellege szerint a termék felhasználásához potenciálisan sajátos kockázatok társulhatnak. Ezeket a kockázatokat egy kockázatprofil-alkotásra vonatkozó módszertan segítségével azonosítják, amely meghatározza az egyedi termékben rejlő kockázatokat és az e kockázatokhoz hozzájáruló kockázati tényezőket. Ezzel összefüggésben a kockázat mindazon potenciális kedvezőtlen hatás, amely az újfajta gyógyászati területet képviselő készítmény használatának tulajdonítható, és amely aggodalomra ad okot a célpopuláció és/vagy a felhasználó, a fogyasztó és/vagy a környezet szempontjából. A kockázatelemzés a fejlesztés teljes folyamatára kiterjedhet. A figyelembe vehető kockázati tényezők közé tartoznak a következők: a kiindulási anyag eredete (sejtek stb.), a hatás kifejtésének módja az állatban (proliferáció, immunválasz kiváltása, permanencia a testben stb.), a sejtmanipuláció szintje (például gyártási folyamat), a hatóanyag kombinálása bioaktív molekulákkal vagy szerkezeti anyagokkal, az *in vivo* alkalmazott vírusok vagy mikroorganizmusok szaporodóképességének mértéke, a nukleinsav-szekvenciák vagy gének genomba történő integrációjának mértéke, a hosszú távú funkcionalitás, az onkogenitás kockázata, a nem célzott hatások és az alkalmazás vagy felhasználás módszere.
- V.1.1.5. Az azonosított kockázatokra és kockázati tényezőkre vonatkozó információ értékelése alapján a konkrét termékhez társítható minden egyes kockázat tekintetében egyedi profilt kell alkotni, amely felhasználható annak meghatározásához és indokolásához, hogy az átadott adatállomány miként garantálja a szükséges minőségi, ártalmatlansági és hatékonysági biztosítékokat, és mennyiben megfelelő a forgalombahozatali engedély iránti kérelem alátámasztására, különöse az újfajta gyógyászati területet képviselő készítmények azon aspektusai tekintetében, amelyeket jelenleg még nem ismerünk.
- V.1.1.6. A termék engedélyezése idején meglévő adathiány vagy bizonytalanságok kezelése érdekében esetről esetre meg lehet fontolni engedélyezés utáni intézkedések vagy vizsgálatok végrehajtását. A mellékhatások korai vagy késleltetett jeleinek kimutatása, az ilyen mellékhatások klinikai következményeinek megelőzése, az időbeli kezelés garantálása és az újfajta gyógyászati területet képviselő állatgyógyászati készítmények hosszú távú ártalmatlanságáról és hatékonyságáról szóló információ megszerzése érdekében egy kockázatkezelési tervben kell részletezni az ilyen nyomon követéshez előírt vizsgálatok intézkedéseket.
- V.1.1.7. Az újfajta gyógyászati területet képviselő készítmények, különösen az állatgyógyászat kialakulóban lévő területének tekintetében ajánlott a forgalombahozatali engedély dokumentációjának benyújtása előtt kellő időben tanácsot kérni az Ügynökségtől, hogy a terméket be lehessen sorolni, meg lehessen határozni a dokumentáció megfelelő struktúráját, és hogy meg lehessen szerezni a releváns információt azon kiegészítő adatállományról, amelyre szükség lehet a minőség, az ártalmatlanság és a hatékonyság alátámasztásához.

## V.1.2. **Minőségi követelmények**

- V.1.2.1. Főszabályként be kell nyújtani az összetételnek, a gyártási módszernek, a termelés megfelelőségének, a kiindulási anyagok ellenőrzésének, a gyártási folyamat során végzett ellenőrzéseknek, a késztermék vizsgálatának, többek között az aktivitási vizsgálat elvégzésének vagy a hatóanyag számszerűsítésének, valamint a stabilitási adatoknak a leírását.
- V.1.2.2. A biológiai eredetű és biológiai terméként vagy immunológiai terméként besorolt, újfajta gyógyászati területet képviselő állatgyógyászati készítmények gyártására és vizsgálatára vonatkozó adatkövetelmények főszabályként megfelelnek a biológiai vagy immunológiai gyógyászati készítményekre vonatkozó (e melléklet III. szakaszában leírt) követelményeknek, ideértve a vonatkozó hatóérték-vizsgálat szükségességét. Egyes esetekben további követelmények alkalmazására lehet szükség, például sejtek és vektorgén-készítmények tekintetében.
- V.1.2.3. A kémiai szintézissel előállított újfajta gyógyászati területet képviselő állatgyógyászati készítmények tekintetében a nem biológiai állatgyógyászati készítményekre vonatkozó (e melléklet II. szakaszában leírt) adatkövetelményeket kell általánosan alkalmazni. Egyes esetekben további követelmények alkalmazására lehet szükség, például egy releváns hatóérték-vizsgálatra.

### V.1.3. Biztonsági követelmények

- V.1.3.1. A termék jellegétől és rendeltetésétől függően a célállatfaj, a felhasználó, a fogyasztó vagy a környezet szempontjából vett ártalmatlanság értékeléséhez további adatok is relevánsak lehetnek, amint azt a kockázatelemzés az egyes esetekben meghatározza.
- V.1.3.2. A 2001/18/EK irányelv követelményeit figyelembe kell venni, ha maga a kezelt állat géntechnológiával módosított szervezetté válhat. Ha a 2001/18/EK irányelvet alkalmazni kell a géntechnológiával módosított szervezetet tartalmazó késztermékre, az irányelv továbbra is a legjobb technikai útmutató, amely jelenleg rendelkezésre áll a szükséges adatok felsorolása tekintetében. Különösen fontos kérdés a DNS csírasejtekbe történő integrációjának (így az utódokba való átvitelnek) az aránya vagy a genetikailag módosított sejtek utódokba történő potenciális átvitele. Meg kell jegyezni, hogy ez a probléma nem teljesen azonos a kedvtelésből tartott állatok és az élelmiszer-termelő állatok (géntechnológiával módosított szervezeteket tartalmazó termékek emberi fogyasztása) vonatkozásában.
- V.1.3.3. A genomba történő integrációra vagy a genom szerkesztésére szánt anyagok tekintetében megfelelő vizsgálatokat kell végezni a nem célzott módosítások vagy az inszerciós mutagenézis kockázatának értékelésére.

### V.1.4. Hatékonysági követelmények

- V.1.4.1. A hatékonysági adatokkal kapcsolatos követelmények elsősorban a célállatfajban történő felhasználási javallattól függenek. Az újfajta gyógyászati területet képviselő készítmények kategóriájától és a célállatfajon történő tervezett alkalmazásától függően a II. vagy a III. szakaszban megfogalmazott hatékonysági követelmények lehetnek alkalmazandók az újfajta gyógyászati területet képviselő állatgyógyászati készítményekre.
- V.1.4.2. A tervezett javallatot megfelelő adatoknak kell alátámasztani a célállatfajok tekintetében.

### V.1.5. Az újfajta gyógyászati területet képviselő készítmények konkrét típusaira vonatkozó különös adatkövetelmények

#### V.1.5.1. Alapelvek

- V.1.5.1.1. Az újfajta gyógyászati területet képviselő készítmények sajátosságait figyelembe véve, helyénvalók lehetnek a minőség, az ártalmatlanság és a hatékonyság értékelésére irányadó szabványos követelményeket kiegészítő különös követelmények.
- V.1.5.1.2. A következő szakaszok bemutatják az újfajta gyógyászati területet képviselő készítmények konkrét típusai tekintetében figyelembe veendő különös követelményeket. Ezek az újfajta gyógyászati területet képviselő készítmények konkrét típusai tekintetében megállapított különös követelmények azon követelmények nem kimerítő listáját jelentik, amelyeket az érintett konkrét termékhez kell igazítani esetről esetre, kockázatelemzés alapján.
- V.1.5.13. Minden esetben és különösen az állatgyógyászat terén kialakulóban lévőnek minősített újfajta terápiák tekintetében a kérelmezőnek figyelembe kell vennie az állatgyógyászati ismeretek aktuális helyzetét és az Ügynökség és a Bizottság által közzétett tudományos iránymutatást, e melléklet I. szakaszával összhangban.

#### V.1.5.2. Génterápiás állatgyógyászati készítmények

- V.1.5.2.1. A génterápiás készítmények olyan biológiai állatgyógyászati készítmények, amelyek olyan hatóanyagot tartalmaznak, amely részben vagy teljes egészében egy adott génszekvencia szabályozása, kijavítása, helyettesítése, hozzáadása vagy törlése céljából állatokban használt vagy állatokba bevitt rekombináns nukleinsavakból áll. Terápiás, megelőző vagy diagnosztikai hatásuk közvetlenül a bennük található rekombináns nukleinsav-szekvenciához vagy a szekvencia által kifejezett genetikai információt tartalmazó készítményhez kötődik.
- V.1.5.2.2. A II. és a III. szakaszban meghatározott adatkövetelményeken felül a következő követelményeket kell alkalmazni:
- tájékoztatást kell adni a hatóanyag gyártásához felhasznált valamennyi kiindulási anyagról, ideértve a sejtek genetikai módosításához szükséges készítményeket, és adott esetben a genetikailag módosított sejtek ezt követő kultúrájáról és tárolásáról, számításba véve a tisztítási lépések esetleges elmaradását;
  - mikroorganizmust vagy vírust tartalmazó készítmények esetében tájékoztatást kell adni a genetikai módosításról, a szekvenenciaanalízisről, a virulencia csökkentéséről, egyes szövetek és sejtípusok tropizmusáról, a mikroorganizmus vagy vírus sejtciklus-dependenciájáról, a patogénitásról és a szülői törzs tulajdonságairól;



- c) az eljárással és a készítményekkel kapcsolatos szennyeződések a dokumentáció megfelelő részében le kell írni, különösen a szaporodóképes vírus szennyeződését, ha a vektor szaporodásra képtelenre van tervezve;
- d) a plazmidok esetében a készítmény eltarthatósági ideje alatt meg kell számlálni a plazmidok különféle formáit;
- e) a genetikailag módosított sejtek esetében meg kell vizsgálni a sejtek genetikai módosítás előtti és utáni, valamint bármilyen későbbi fagyasztási/tárolási eljárás előtti és utáni tulajdonságait is. A genetikailag módosított sejtek esetében a génterápiás gyógyszerekre vonatkozó különös követelményeken túl a sejterápiás gyógyszerekre és a módosított szövet-alapú készítményekre vonatkozó minőségi követelmények is alkalmazandók;
- f) figyelembe kell venni a nem célzott inszerciókat (amelyek például daganatokat/rákot, anyagcsere-zavarokat idéznek elő), és az inszerciós mutagenézist és a genotoxicitást (genetikai elemek inszerciója és a DNS-módosító fehérjék expressziója a genotoxikus mellékhatások közvetítőiként) a célállatfajokban;
- g) a csírasejtvonal-transzmisszióra vonatkozó vizsgálatokat az indokolt esetek kivételével el kell végezni.

### V.1.5.3. Regeneratív gyógyászati, módosított szövet-alapú és sejterápiás állatgyógyászati készítmények

V.1.5.3.1. A regeneratív gyógyszerek készítmények és terápiák széles körét ölelik fel, általános céljuk pedig a funkciók helyreállítása. E gyógyszerek közé tartoznak a sejtalapú terápiák, amelyek magukban foglalnak módosított szövet-alapú készítményeket.

V.1.5.3.2. A sejterápiás állatgyógyászati készítmények olyan biológiai állatgyógyászati készítmények, amelyek jellegüket vagy funkciójukat érintő, jelentős módosító eljárásnak alávetett sejtekből vagy szövetekből állnak, vagy ilyeneket tartalmaznak, amelynek következtében módosultak a tervezett klinikai felhasználás szempontjából releváns biológiai sajátosságai, fiziológiai funkciói vagy szerkezeti tulajdonságai, vagy olyan sejtekből vagy szövetekből állnak vagy olyan sejteket és szöveteket tartalmaznak, amelyeket a recipiensben nem ugyanazokra az alapvető funkció(k)ra való felhasználásra szánunk, mint a donorban. Tulajdonságaikból adódóan sejteik vagy szöveteik farmakológiai, immunológiai vagy metabolikus hatása révén egy adott betegség kezelésére, megelőzésére vagy diagnosztizálására alkalmasaknak minősülnek, vagy állatokban ilyen céllal használják, illetve állatoknak ilyen céllal adják őket, vagy egy szövet regenerálása, helyreállítása vagy helyettesítése céljából.

V.1.5.3.3. A II. és a III. szakaszban meghatározott adatkövetelményeken felül a következő követelményeket kell alkalmazni:

- a) összefoglaló tájékoztatást kell adni a kiindulási anyagként használt állati szövet és sejtek beszerzéséről és vizsgálatáról. Ha kiindulási anyagként nem egészséges sejteket vagy szöveteket használnak, használatukat indokolni kell;
- b) az állati szövetek és sejtek által bevezetett potenciális variabilitást a gyártási eljárás validálásának, a hatóanyag és a késztermék jellemzésének, a próbák kialakításának, a specifikációk és a stabilitás meghatározásának részeként veszik;
- c) a sejtek genetikai módosítása tekintetében a génterápiás készítményekre meghatározott technikai követelményeket kell alkalmazni;
- d) releváns információkat kell megadni a sejtpopuláció vagy a sejtkeverék jellemzéséről, úgymint azonosítás, tisztaság (pl. idegen ágensek és sejt szennyeződések), életképesség, potenciál, kromoszóma vizsgálat, tumorgenézis és alkalmasság a tervezett gyógyászati alkalmazásra. Bizonyítani kell a sejtek genetikai stabilitását;
- e) a hatóanyaggal (közvetlenül, vagy bomlás, illetve anyagcsere révén) valószínűleg kölcsönhatásba lépő bármely összetevő hatását és kölcsönhatását ki kell vizsgálni;
- f) ha a háromdimenziós szerkezet a tervezett funkció része, a sejtalapú készítmények jellemzése részeként meg kell adni a differenciálódási állapotot, a sejtek szerkezeti és funkcionális felépítését és adott esetben a generált extracelluláris mátrixot.

#### V.1.5.4. **Kifejezetten fágterápia céljára kifejlesztett állatgyógyászati készítmények**

- V.1.5.4.1. A bakteriofágok olyan vírusok, amelyek szaporodásához szükség van baktérium gazdaszervezetre, és amelyek kifejezetten meghatározott baktériumtörzseken élőködnek. A fágterápia például az antibiotikumok alternatívájaként használható. A bakteriofágok általában egyszálú vagy kétszálú DNS-t vagy RNS-t tartalmazó genomból állnak, és fehérjeburok veszi őket körül. A tervezett kezelési célok sokfélesége és a bakteriofágok specificitása miatt a betegséget okozó baktériumtörzssel szemben a megfelelő bakteriofág törzset esetről esetre kell majd kiválasztani, a betegség egyedi megjelenésével összefüggésben.
- V.1.5.4.2. A késztermékben felhasználandó bakteriofágok minősége és mennyisége szokásosan változó. A bakteriofágok állandó minőségi és mennyiségi összetétele tehát nem az általános helyzet, minthogy a fágokat folyamatosan ki kell igazítani. Ennek alapján létre kell hozni és fenn kell tartani a bakteriofág törzsek egy alaptenyészetét (hasonlóan a több törzsre kiterjedő megközelítéshez).
- V.1.5.4.3. A bakteriofágokat, valamint a gyártáshoz szükséges baktérium gazdaszervezeteket/fő sejtbankokat lehetőség szerint oltócsíra-rendszer alapján kell előállítani. Meg kell erősíteni, hogy a felhasznált bakteriofág litikus.
- V.1.5.4.4. A rezisztens gén(ek) és a virulens tényezőket kódoló gének hiányát minden oltócsírán ki kell mutatni.
- V.1.5.4.5. A javallat egy vagy több konkrét fertőzés vagy fertőző betegség profilaktikus és metafilaktikus és/vagy terápiás kezelése. A kezelés hatékonysága a fágok litikus aktivitásához kapcsolódik, amely baktericid hatást ruház azokra az érintett baktériumtörzs szempontjából specifikus bakteriofágokra.
- V.1.5.4.6. A genetikailag módosított fágok tekintetében a genetikai módosítást be kell mutatni.

#### V.1.5.5. **Nanotechnológiák által kibocsátott állatgyógyászati készítmények**

- V.1.5.5.1. A nanotechnológiát elsődlegesen olyan technológiának tekintik, amelynek célja kémiai szintetizált anyagok hordozóinak előállítása, de biológiai anyagok hordozói is lehetnek. A nanorészecskék alkalmazása az alacsony oldhatóságú vagy toxikus vegyületek bejuttatásának szabályozására szolgálhat.
- V.1.5.5.2. A »nanotechnológia« a nanoanyagoknak az alak és a méret nanotartományban (körülbelül 100 nm-ig) való szabályozásával történő kialakításának, jellemzésének és előállításának felel meg.
- V.1.5.5.3. A »nanorészecskék« azok a részecskék, amelyek két vagy több dimenziója a nanotartományban van.
- V.1.5.5.4. Az állatgyógyászat területén a gyógyszer bejuttatására szolgáló nanorészecskék »nanotechnológiák által kibocsátott készítményként« relevánsak: a nanorészecskéket anyagokkal konjugálják, hogy megváltoztassák a farmakokinetikai és/vagy farmakodinámiai tulajdonságokat. Az mRNS gyógyszereket inkább nanorészecskés hordozórendszerekbe kapszulázzák.
- V.1.5.5.5. A II. és a III. szakaszban meghatározott minőségi adatkövetelményeken felül a következő követelményeket kell alkalmazni:
- a) a részecskék méreteloszlását meg kell határozni;
  - b) megfelelő *in vitro* vizsgálatot kell alkalmazni funkciójuk és lehetséges adagolási kapacitásuk tekintetében (ha gyógyszerzésre használják őket).
- V.1.5.5.6. Ami a biztonságot illeti, a nanorészecskék gyógyszerhordozóként való használatával megjelenő veszélyek túlmutathatnak a klasszikus hordozómátrixokban használt gyógyszerek jelentette hagyományos veszélyeken. Ezért a biztonság tekintetében a következő szempontokat kell figyelembe venni:
- a) A gyógyszerhordozóként használt nanorészecskék befolyásolhatják a gyógyszer toxicitását. A hatóanyag toxicitása kulcsfontosságú a készítmény szempontjából, de a gyógyszerhordozóként használt nanorészecske toxicitását is figyelembe kell venni, mivel a nanorészecskék sajátos kockázatokat idézhetnek elő (agglomerátumok, citotoxicitás), szennyeződésüket továbbíthatnak adszorpcióval, toxikus anyagokat termelhetnek bomlás vagy oldhatóvá tétel révén, illetve átjuthatnak fiziológiai gátakon (hematoencefalikus gát, magzati-placentáris gát, sejt- és nukleáris membrán stb.). Ebben az összefüggésben:

- i. a fiziológiai gátak átlépése esetén vizsgálni kell a gyógyszerhordozóként használt nanorészecskék megfelelő szerv(ek)re gyakorolt hatását;
  - ii. vizsgálni kell az agglomerátumok hatását a különböző célszervekben, különösen összpontosítva az embólia kisebb vérerekben való kialakulásának kockázatára;
  - iii. a gyógyszerhordozóként használt nanorészecskékkal kapcsolatos biztonsági problémák összefügghetnek kumulatív hatással, bomlási profillal vagy a testben való perzisztenciával, és negatív hatást idézhetnek elő a célszervek funkcióiban;
  - iv. a biztonsági problémákat adott esetben sejtszinten is érzékelni lehet. A sejtek nem mindig képesek a sejtmembránon átengedett nanorészecskék kiválasztására, ami citotoxicitáshoz vezethet, különösen oxidatív stressz kiváltásával. Az elvégzendő toxikológiai vizsgálatoknak képesnek kell lenniük a citotoxicitás és a kapcsolódó szempontok, például a toxikus szabadgyökök keletkezésének és a bioperzisztenciának az értékelésére.
- b) A gyógyszerhordozóként használt nanorészecskékben foglalt hatóanyagok toxikológiai profilja eltérhet, mivel különbözőképpen juthatnak be az egyes belső szervekbe (különböző oldhatóság a biológiai mátrixokban), vagy mivel váratlanul átléphetnek egyes biológiai gátakat a testen belül, például az agyi gátat.
- c) A hatóanyagok mellékhatásai súlyosbodhatnak, ha nanorészecskék hordozzák őket.
- d) A nanogyógyászat tekintetében már azonosítottak olyan immunbiztonsági problémákat, mint például az immuntoxicitás (az immunsejtek közvetlen károsodása), az immunstimuláció, az immunuszuppresszió és az immunmoduláció (például a komplement aktiváció, a gyulladás, a veleszületett vagy a szerzett immunitás aktiválása).
- e) Figyelembe kell venni, hogy a nanorészecskék kiválthatnak gyulladásos vagy allergiás reakciókat. A véráramba való behatolásra és a gyulladásos reakciók kiváltására való képesség disszeminált intravaszkuláris koagulációt vagy fibrinolízist idézhet elő, amelyek további következményként például trombózist okozhatnak. A nanorészecskék hemokompatibilitását tehát ellenőrizni kell.

#### V.1.5.6. RNS antiszensz terápiás és RNS interferenciaterápiás készítmények

- V.1.5.6.1. Az antiszensz terápiás és interferenciaterápiás készítmények létrejöhetnek szintézissel vagy rekombináns technikával.
- V.1.5.6.2. Az antiszensz RNS olyan egyszálú RNS, amely kiegészíti a fehérjét kódoló hírvívő RNS-t, amellyel hibridizál, ezáltal blokkolja fehérjévé alakulását.
- V.1.5.6.3. Az RNS interferencia olyan biológiai folyamat, amelyben az RNS-molekulák a célzott mRNS molekulák semlegesítésével gátolják a gének kifejeződését vagy a transzlációt.
- V.1.5.6.4. A II. és a III. szakaszban meghatározott adatkövetelményeken felül a következő követelményeket kell alkalmazni:
- a) meg kell állapítani az RNS-szegmensek térfogatonkénti minimális számát a késztermék ellenőrző vizsgálatának részeként, továbbá meg kell erősíteni, hogy az RNS-szegmensek a helyes szekvenciának felelnek meg;
  - b) bizonyos, az e melléklet II. szakaszának hatálya alá tartozó antiszensz terápiás készítmények esetében a hatóértékre vonatkozó biológiai tesztre lehet szükség a felszabadítási vizsgálathoz;
  - c) a stabilitásvizsgálat olyan vizsgálatot foglal magában, amely figyelemmel kíséri az RNS-szegmensek idővel történő bomlásának arányát;
  - d) az RNS antiszensz terápiás termékek esetében ki kell térni a célzott és nem célzott kötések miatt kialakuló lehetséges káros hatásokra, továbbá a lehetséges nem antiszensz káros hatásokra is, amelyek például a felhalmozódásnak, a gyulladást előidéző reakcióknak és az aptamerkötésnek tudhatók be;
  - e) az RNSi terápiás termékek esetében ki kell térni a (pozitív RNSi szállnak tulajdonítható) nem célzott interferencia lehetséges káros hatásaira, továbbá a vér-agy gáton való átjutás lehetőségére is, amely központi idegrendszeri zavarokat okozhat;
  - f) a génterápiára használni tervezett RNS antiszensz terápiás és RNS interferenciaterápiás készítmények tekintetében figyelembe kell venni a génterápiás állatgyógyászati készítményekre vonatkozó követelményeket.

## V.2. Vakcinaantigén-törzsadatok

Meghatározott immunológiai állatgyógyászati készítmények tekintetében és a IIIb. szakasz 2. részétől eltérve bevezetésre kerül a vakcinaantigén-törzsadatok fogalma.

### V.2.1. Alapelvek

V.2.1.1. E melléklet alkalmazásában a vakcinaantigén-törzsadatok: a vakcina forgalombahozatali engedélye iránti kérelemhez mellékelte dokumentáció azon önálló része, amely minden releváns információt tartalmaz az állatgyógyászati készítmény részét képező minden egyes hatóanyag minőségéről. Az önálló rész az ugyanazon kérelmező vagy forgalombahozatali engedély jogosultja által bemutatott egy vagy több monovalens és/vagy kombinált vakcina esetében ugyanaz lehet.

V.2.1.2. A vakcinaantigén-törzsadatok alkalmazása opcionális. A kombinált vakcinák esetében a vakcinaantigén-törzsadatokba felveendő vakcina antigén(ek)e)t meg kell határozni, és minden egyes antigén tekintetében külön vakcinaantigén-törzsadatot kell létrehozni.

V.2.1.3. A vakcinaantigén-törzsadatok az Ügynökség által közzétett megfelelő iránymutatás szerint kell benyújtani és jóváhagyni.

### V.2.2. Tartalom

A vakcinaantigén-törzsadatok dokumentációja az V.2.2.1–V.2.3.3. részben szereplő, az 1. rész (A dokumentáció összefoglalása) és a 2. rész (Minőségre vonatkozó dokumentáció) megfelelő szakaszaiból kivonatolt információt tartalmazza, az e melléklet IIIb. szakaszában foglaltak szerint:

#### V.2.2.1. A dokumentáció összefoglalása (1. rész)

Meg kell adni a gyártó nevét és címét, valamint a hatóanyag gyártása és ellenőrzése különböző szakaszaiban érintett telephely(ek)et, és csatolni kell a megfelelő gyártási engedélyek másolatát.

#### V.2.2.2. Az összetevők mennyiségi és minőségi adatai (2.A. rész)

Meg kell adni a hatóanyag teljes és pontos nevét (például vírus- vagy baktériumtörzs, antigén), a készterméknél említettek szerint. A hatóanyagra vonatkozó termékfejlesztési információt közölni kell.

#### V.2.2.3. A gyártási módszer leírása (2.B. rész)

A hatóanyag gyártási módszerét le kell írni, kitérve a gyártás főbb szakaszainak validálására és adott esetben a javasolt köztes tárolás indoklására. Az inaktivált vakcinák esetében meg kell adni a hatóanyag inaktiválására és többek között az inaktiválási folyamat validálására vonatkozó adatokat.

#### V.2.2.4. A kiindulási anyagok előállítása és ellenőrzése (2.C. rész)

V.2.2.4.1. A IIIb.2C. szakaszban bemutatott, a hatóanyag tekintetében releváns szabványos követelményeket alkalmazni kell.

V.2.2.4.2. A hatóanyagra (például vírus-/baktériumtörzs), a szubsztrát(ok)ra (sejtek, tápoldat), és a hatóanyag előállítása során használt minden (gyógyszerkönyvi, nem gyógyszerkönyvi, biológiai vagy nem biológiai) nyersanyagra vonatkozó információ meg kell adni.

V.2.2.4.3. A dokumentációnak tartalmaznia kell a specifikációkat, a végrehajtott folyamatokkal, valamint a kiindulási anyagok valamennyi tétele minőségének ellenőrzése érdekében elvégzendő vizsgálatokkal kapcsolatos információkat és a tétel eredményeit az összes felhasznált összetevő tekintetében.

V.2.2.4.4. A TSE és az idegen ágensek vonatkozásában kockázatértékelést kell végezni adott esetben. Meg kell jegyezni, hogy a vakcinaantigén-törzsadatokra hivatkozó késztermék tekintetében fenntartott célállatfajokat figyelembe kell venni a TSE-re vagy az idegen ágensekre vonatkozó kockázatértékelésben. A felhasználási figyelmeztetéseket vagy korlátozásokat be lehet vezetni a vakcinaantigén-törzsadatok szintjén a bemutatott információ függvényében; e figyelmeztetések és korlátozások enyhíthetők a kockázatelemzés során a késztermék szintjén.

V.2.2.4.5. Ha a hatóanyagot rekombináns technikával állítják elő, az ennek megfelelő, a géntechnológiával módosított vírusra vagy baktériumra vonatkozó releváns adatot fel kell tüntetni.

**V.2.2.5. Gyártásközi ellenőrző vizsgálatok (2.D. rész)**

A IIIb.2D. szakaszban leírt szabványos követelményeket alkalmazni kell a hatóanyag gyártása során lefolytatott gyártásközi ellenőrző vizsgálatokra, ideértve a kulcsfontosságú ellenőrző vizsgálatok validálását, és adott esetben bármely javasolt (vegyítést megelőző) köztes tárolást.

**V.2.2.6. A tételek állandósága (2.F. rész)**

A IIIb.2F. szakaszban bemutatott szabványos követelményeket alkalmazni kell az antigén előállításában meglévő állandóság igazolására.

**V.2.2.7. Stabilitás (2.G. rész)**

A IIIb.2G. szakaszban leírt, az antigént stabilitásának igazolására és adott esetben bármely köztes tárolásra vonatkozó szabványos követelményeket alkalmazni kell.

**V.2.3. Értékelés és tanúsítás**

**V.2.3.1.** Új, még nem törzskönyvezett vakcinaantigén(ek)e)t tartalmazó vakcinák esetében, a kérelmező a forgalombahozatali engedélyre vonatkozó teljes dokumentációt benyújtja az Ügynökséghez, amely dokumentáció tartalmaz minden egyes olyan vakcinaantigénnek megfelelő vakcinaantigén-törzsadatokat, amelynek tekintetében vakcinaantigén-törzsadatokat kívánnak alkalmazni. Minden egyes vakcinaantigén-törzsadat kapcsán az Ügynökség tudományos és műszaki értékelést folytat le. Pozitív elbírálás esetén minden egyes vakcinaantigén-törzsadat megfelelőségi bizonyítványt kap az uniós jogszabályoknak való megfeleléséről, amelyhez értékelési jelentést csatolnak. A kiadott bizonyítvány az Unió teljes területén érvényes.

**V.2.3.2.** Az V.2.3.1. rész alkalmazandó minden olyan vakcinára is, amely vakcinaantigének új kombinációjából áll, tekintet nélkül arra, hogy e vakcinaantigének közül egyet vagy többet engedélyeztek-e már az Unió területén.

**V.2.3.3.** Az Unióban engedélyezett vakcina tekintetében a vakcinaantigén-törzsadatok tartalmi módosítását az Ügynökség tudományos és műszaki értékelés alá vonja. Pozitív elbírálás esetén a vakcinaantigén-törzsadatokra az Ügynökség megfelelőségi bizonyítványt ad ki az uniós jogszabályoknak való megfeleléséről. A kiadott bizonyítvány az Unió teljes területén érvényes.

**V.3. Több törzsre kiterjedő dokumentációk**

**V.3.1.** Egyes immunológiai állatgyógyászati készítmények tekintetében és a IIIb. szakasz 2. részének rendelkezéseitől eltérve bevezetésre kerül a több törzsre kiterjedő dokumentáció fogalma.

**V.3.2.** A több törzsre kiterjedő dokumentáció olyan egyetlen dokumentáció, amely tartalmazza a lényeges adatokat a törzsek/törzskombinációk különféle opcióinak egyedi és alapos tudományos értékelésével kapcsolatban, amely értékelés az antigén-tulajdonságaik tekintetében változó vírusokkal vagy baktériumokkal szembeni inaktivált vakcinák engedélyezésének alapját képezi, ahol a vakcinaformulációk összetételének gyors vagy gyakori módosítására van szükség a járványügyi helyzetre tekintettel a gyakorlati hatékonyság garantálása érdekében. Azon járványügyi helyzetnek megfelelően, amelyben a vakcinát használni kívánják, több törzs kiválasztható a dokumentációban szereplők közül a késztermék elkészítéséhez.

**V.3.3.** Az egyes több törzsre kiterjedő dokumentációk csak egy vírusfajra, baktériumnemzetségre vagy vektorra alkalmazandók adott betegség vonatkozásában; a több törzsre vonatkozó dokumentáció keretében nem hagyhatók jóvá a különböző családokhoz, nemzetségekhez, fajokhoz tartozó vírusokból vagy különböző családokhoz vagy nemzetségekhez tartozó baktériumokból álló keverékek.

**V.3.4.** A több törzsre kiterjedő dokumentációból álló forgalombahozatali engedély iránti kérelem tekintetében, ha nincs engedélyezett, több törzsből álló vakcina az adott vírus/baktérium/betegség ellen, a több törzsre kiterjedő dokumentációt magában foglaló megközelítésre való jogosultságot az Ügynökség a kérelem benyújtása előtt megerősíti.

**V.3.5.** A több törzsre kiterjedő dokumentációkat az Ügynökség által közzétett megfelelő iránymutatás szerint kell benyújtani.

**V.4. Vakcinaplatform-technológia**

**V.4.1.** Alapelvek

- V.4.1.1. A vakcinaplatform-technológia olyan technológiák összessége, amelyek közös vonása, hogy egy »gerinc« hordozóanyagot vagy vektort használnak, amelyet a platformból származó minden egyes vakcina tekintetében más antigénnel vagy antigénkészlettel módosítanak. Idetartoznak, de nem kizárólag a fehérjealapú platformok (vírúshoz hasonló részecskék), DNS-vakcinaplatformok, mRNS-alapú platformok, replikonok (önmásoló RNS-ek), továbbá a vírus- és baktériumvektor-alapú vakcinák.
- V.4.1.2. A vakcinaplatform-technológia alapján gyártott immunológiai állatgyógyászati készítmények forgalombahozatali engedélye iránti kérelemre csökkentett adatkövetelmények vonatkoznak. Teljes dokumentációra a gyártó konkrét platformtechnológiájával, konkrét célállatfaj tekintetében készült első készítmény esetében van szükség. A platformtechnológián alapuló első (teljes) dokumentáció benyújtásakor a kérelmező párhuzamosan benyújthat platformtechnológia-törzsadatokat, amelyek magukban foglalják a platformra vonatkozó valamennyi olyan adatot, amely esetében észszerű tudományos bizonyossággal állítható, hogy változatlan marad, függetlenül a platformhoz adott, lényeges antigén(ek)től/gén(ek)től. A platformtechnológia-törzsadatokba foglalandó adatok jellege a platform típusától függ.
- V.4.1.3. A platformtechnológia törzsadatokat tanúsítását követően a bizonyítvány használható az ugyanazon a platformon alapuló és ugyanazon célállatfajokon való alkalmazásra szánt forgalombahozatali engedély iránti későbbi kérelmeket érintő releváns adatkövetelmények teljesítésére.

#### V.4.2. Értékelés és tanúsítás

- V.4.2.1. A platformtechnológia-törzsadatokat az Ügynökség által közzétett releváns iránymutatás szerint kell benyújtani. Minden egyes platformtechnológia-törzsadat kapcsán az Ügynökség tudományos és műszaki értékelést végez. Pozitív elbírálás esetén a platformtechnológia-törzsadat megfelelőségi bizonyítványt kap az uniós jogszabályoknak való megfelelésről, amelyhez értékelési jelentést csatolnak. A kiadott bizonyítvány az Unió teljes területén érvényes.
- V.4.2.2. Az Unióban engedélyezett vakcina tekintetében a platformtechnológia-törzsadatok tartalmi módosítását az Ügynökség tudományos és műszaki értékelés alá vonja.
- V.4.2.3. Pozitív elbírálás esetén a platformtechnológia-törzsadatokra az Ügynökség megfelelőségi bizonyítványt ad ki az uniós jogszabályoknak való megfelelésről.

#### V.5. Engedélyezett homeopátiás állatgyógyászati készítmények

##### V.5.1. Minőség (2. rész)

A II.2. szakasz 2. RÉSZÉNEK rendelkezéseit az alábbi módosításokkal kell alkalmazni a 85. cikk (2) bekezdésében említett homeopátiás állatgyógyászati készítmények engedélyeire vonatkozó dokumentációra.

##### V.5.2. Terminológia

A forgalombahozatali engedély iránti kérelemhez mellékelt dokumentációban ismertetett homeopátiás törzsadatok tudományos nevének összhangban kell lennie az Európai Gyógyszerkönyvben, illetve ennek hiányában az egyik tagállam hivatalos gyógyszerkönyvében megadott tudományos névvel. Adott esetben az egyes tagállamokban használt hagyományos neve(ke)t is meg kell adni.

##### V.5.3. A kiindulási anyagok ellenőrzése

A forgalombahozatali engedély iránti kérelemhez mellékelt, a kiindulási anyagokra, azaz az összes felhasznált anyagra – a nyersanyagokat, köztitermékeket és az engedélyezett homeopátiás állatgyógyászati készítményekben alkalmazandó végső hígításokat is ideértve – vonatkozó adatokat és dokumentumokat további, a törzsadatra vonatkozó adatokkal kell kiegészíteni.

Az általános minőségi követelményeket alkalmazni kell minden kiindulási anyagra és nyersanyagra, valamint a gyártási folyamat közbenső lépéseire, egészen a homeopátiás készítményekben alkalmazandó végső hígításig. Toxikus összetevők jelenléte esetén ezeket lehetőség szerint a végső hígításban kell ellenőrizni. Ha ez a nagyarányú hígítás következtében nem lehetséges, a toxikus összetevőt rendes esetben korábbi szakaszban kell ellenőrizni. Teljeskörűen le kell írni a gyártási folyamat minden lépését, a kiindulási anyagoktól egészen a készítményekben alkalmazandó végső hígításokig.

Hígítások esetén az említett hígítási lépéseket az Európai Gyógyszerkönyv releváns monográfiájában, vagy ennek hiányában valamely tagállam hivatalos gyógyszerkönyvében megállapított homeopátiás gyártási módszerekkel összhangban kell végezni.

**V.5.4. Ellenőrző vizsgálatok a kész gyógyszeren**

A homeopátiás állatgyógyászati készítményekre az általános minőségi követelmények alkalmazandók. A kérelmezőnek minden kivételt megfelelően indokolnia kell.

Minden toxikológiailag releváns összetevő azonosítását és mintaelemzését el kell végezni. Ha az azonosítást és/vagy mintaelemzést indokoltan nem lehetséges minden toxikológiailag releváns összetevőnél elvégezni, például a kész gyógyszerben alkalmazott hígításuk miatt, akkor a minőséget a gyártási és hígítási folyamat teljeskörű validálásával kell bizonyítani.

**V.5.5. Stabilitásvizsgálatok**

A kész gyógyszer stabilitását bizonyítani kell. A homeopátiás törzsoldatok vizsgálatával nyert stabilitási adatok általában átvihetők a belőlük nyert hígításokra/potenciálásokra is. Ha a hatóanyag azonosítása vagy mintaelemzése a hígítás mértéke miatt nem lehetséges, figyelembe vehetők a gyógyszerforma stabilitási adatai is.

**V.5.6. Biztonsági dokumentáció (3. rész)**

A 3. részt az alábbi pontosítással kell alkalmazni az e rendelet 4. cikkének 10. pontjában említett homeopátiás állatgyógyászati készítményekre, a farmakológiai hatóanyagokról és az állati eredetű élelmiszerekben előforduló maximális maradékanyag-határértékek szerinti osztályozásukról szóló 37/2010/EU bizottsági rendelet <sup>(7)</sup> rendelkezéseinek sérelme nélkül.

Az információk hiányát minden esetben indokolni kell, például igazolni kell, hogy miért támasztható alá az ártalmatlanság elfogadható mértéke annak ellenére, hogy néhány vizsgálat hiányzik.”

---

<sup>(7)</sup> A Bizottság 37/2010/EU rendelete (2009. december 22.) a farmakológiai hatóanyagokról és az állati eredetű élelmiszerekben előforduló maximális maradékanyag-határértékek szerinti osztályozásukról (HL L 15., 2010.1.20., 1. o.).

**A BIZOTTSÁG (EU) 2021/806 FELHATALMAZÁSON ALAPULÓ RENDELETE****(2021. március 10.)****az 528/2012/EU európai parlamenti és tanácsi rendelet I. mellékletének a propán, bután vagy ezek keverékének égetésével előállított szén-dioxid hatóanyagként való felvétele céljából történő módosításáról****(EGT-vonatkozású szöveg)**

AZ EURÓPAI BIZOTTSÁG,

tekintettel az Európai Unió működéséről szóló szerződésre,

tekintettel a biocid termékek forgalmazásáról és felhasználásáról szóló, 2012. május 22-i 528/2012/EU európai parlamenti és tanácsi rendeletre <sup>(1)</sup> és különösen annak 28. cikke (1) bekezdésére,

mivel:

- (1) Az 1062/2014/EU felhatalmazáson alapuló bizottsági rendelet <sup>(2)</sup> megállapítja azon létező hatóanyagok jegyzékét, amelyeket a biocid termékekben való felhasználásuk jóváhagyásának lehetősége szempontjából értékelni kell. E jegyzékben a propán, bután vagy ezek keverékének égetésével előállított szén-dioxid is szerepel.
- (2) Sor került a propán, bután vagy ezek keverékének égetésével előállított szén-dioxidnak az 528/2012/EU rendelet V. mellékletében meghatározott 19. terméktípusba („Riasztó- és csalogatószerek”) tartozó biocid termékekben való felhasználás tekintetében történő értékelésére.
- (3) Az ügyben Franciaországot jelölték ki referens tagállamnak, amely ország értékelő illetékes hatósága 2019. szeptember 18-án benyújtotta értékelő jelentését és következtetéseit az Európai Vegyianyag-ügynökséghez (a továbbiakban: Ügynökség).
- (4) Az 1062/2014/EU felhatalmazáson alapuló rendelet 7. cikkének (2) bekezdése értelmében a biocid termékekkel foglalkozó bizottság 2020. június 16-án elfogadta az Ügynökség véleményét <sup>(3)</sup>, amelynek során figyelembe vette az értékelő illetékes hatóság következtetéseit.
- (5) Az említett vélemény szerint a 19. terméktípusba tartozó biocid termékek, amelyekben propán, bután vagy ezek keverékének égetésével előállított szén-dioxid kerül felhasználásra, várhatóan megfelelnek az 528/2012/EU rendelet 19. cikke (1) bekezdésének b) pontjában meghatározott követelményeknek. Az Ügynökség véleményében foglalt megállapítás szerint a szóban forgó hatóanyag esetében nem merülnek fel aggályok, és az felvehető az 528/2012/EU rendelet I. mellékletébe.
- (6) Tekintettel az Ügynökség véleményére, a propán, bután vagy ezek keverékének égetésével előállított szén-dioxidot indokolt felvenni az 528/2012/EU rendelet I. mellékletébe. Mivel a propán, bután vagy ezek keverékének égetésével előállított szén-dioxidot a 98/8/EK európai parlamenti és tanácsi irányelv <sup>(4)</sup> 11. cikkének (1) bekezdésében meghatározott követelményeknek megfelelő, hatóanyaggal kapcsolatos dokumentáció alapján értékelték, a propán, bután vagy ezek keverékének égetésével előállított szén-dioxidot fel kell venni az 528/2012/EU rendelet I. mellékletének 6. kategóriájába: „Azok az anyagok, amelyek tekintetében egy tagállam e rendelet 7. cikkének (3) bekezdésével összhangban megállapította egy hatóanyagra vonatkozó dokumentáció érvényességét vagy ilyen dokumentációt fogadott el a 98/8/EK irányelv 11. cikkének (1) bekezdésével összhangban”.
- (7) Az 528/2012/EU rendelet 89. cikkének (3) bekezdése átmeneti intézkedéseket ír elő az olyan esetekre, amikor az említett rendelet szerint jóváhagyásra kerül valamely, a létező hatóanyagok szisztematikus vizsgálatára vonatkozó munkaprogramban szereplő létező hatóanyag. A 19. terméktípusba tartozó, propán, bután vagy ezek keverékének

<sup>(1)</sup> HL L 167., 2012.6.27., 1. o.

<sup>(2)</sup> A Bizottság 1062/2014/EU felhatalmazáson alapuló rendelete (2014. augusztus 4.) a biocid termékekben található valamennyi létező hatóanyag szisztematikus vizsgálatára irányuló, az 528/2012/EU európai parlamenti és tanácsi rendeletben említett munkaprogramról (HL L 294., 2014.10.10., 1. o.).

<sup>(3)</sup> A biocid termékekkel foglalkozó bizottság véleménye a propán, bután vagy ezek keverékének égetésével előállított szén-dioxid hatóanyag jóváhagyása iránti kérelemről, terméktípus: 19., ECHA/BPC/249/2020, elfogadva 2020. június 16-án.

<sup>(4)</sup> Az Európai Parlament és a Tanács 98/8/EK irányelve (1998. február 16.) a biocid termékek forgalomba hozataláról (HL L 123., 1998.4.24., 1. o.).



égetésével előállított szén-dioxid vonatkozásában az említett rendelet 89. cikke (3) bekezdésének alkalmazásában a jóváhagyás időpontját 2022. július 1-jében indokolt meghatározni annak érdekében, hogy elegendő idő álljon rendelkezésre az engedélykérelmeknek az említett rendelet 89. cikke (3) bekezdésének második albekezdése szerinti benyújtására,

ELFOGADTA EZT A RENDELETET:

*1. cikk*

Az 528/2012/EU rendelet I. melléklete e rendelet mellékletének megfelelően módosul.

*2. cikk*

Az 528/2012/EU rendelet 89. cikke (3) bekezdésének alkalmazásában a propán, bután vagy ezek keverékének égetésével előállított szén-dioxid 19. terméktípusban történő jóváhagyásának időpontja 2022. július 1.

*3. cikk*

Ez a rendelet az *Európai Unió Hivatalos Lapjában* való kihirdetését követő huszadik napon lép hatályba.

Ez a rendelet teljes egészében kötelező és közvetlenül alkalmazandó valamennyi tagállamban.

Kelt Brüsszelben, 2021. március 10-én.

*a Bizottság részéről*  
*az elnök*

Ursula VON DER LEYEN

---

## MELLÉKLET

A hatóanyagoknak az 528/2012/EU rendelet I. mellékletében foglalt, a rendelet 25. cikkének a) pontja szerinti jegyzékében a 6. kategória a következő bejegyzéssel egészül ki:

EK-szám	Név/csoportképlet	Korlátozás	Megjegyzés
„204-696-9	Propán, bután vagy ezek keverékének égetésével előállított szén-dioxid (*)		CAS-szám: 124-38-9

(\*) A propán, bután vagy ezek keverékének égetésével előállított szén-dioxid jóváhagyásának időpontja a 19. terméktípus esetében a 89. cikk (3) bekezdésének alkalmazásában 2022. július 1.”

**A BIZOTTSÁG (EU) 2021/807 FELHATALMAZÁSON ALAPULÓ RENDELETE****(2021. március 10.)****az 528/2012/EU európai parlamenti és tanácsi rendelet I. mellékletének a kálium-szorbát hatóanyagként való felvétele céljából történő módosításáról****(EGT-vonatkozású szöveg)**

AZ EURÓPAI BIZOTTSÁG,

tekintettel az Európai Unió működéséről szóló szerződésre,

tekintettel a biocid termékek forgalmazásáról és felhasználásáról szóló, 2012. május 22-i 528/2012/EU európai parlamenti és tanácsi rendeletre <sup>(1)</sup> és különösen annak 28. cikke (1) bekezdésére,

mivel:

- (1) A kálium-(E,E)-hexa-2,4-dienoátot (kálium-szorbát) az 528/2012/EU rendelet 89. cikkének (1) bekezdésében említett és az 1062/2014/EU felhatalmazáson alapuló bizottsági rendeletnek <sup>(2)</sup> megfelelően elvégzett, az összes létező hatóanyag szisztematikus vizsgálatára irányuló munkaprogramban szereplő létező hatóanyagként értékelték.
- (2) Az 1062/2014/EU felhatalmazáson alapuló rendelet 7. cikkének (2) bekezdése értelmében a biocid termékekkel foglalkozó bizottság 2014. december 4-én elfogadta az Európai Vegyianyag-ügynökség (a továbbiakban: Ügynökség) véleményét <sup>(3)</sup>, amelynek során figyelembe vette az értékelő illetékes hatóság következtetéseit. Mivel az illetékes hatóság értékelése 2010. október 20-án lezárult, az 528/2012/EU rendelet 90. cikke (2) bekezdésének megfelelően a Bizottság a 98/8/EK európai parlamenti és tanácsi irányelvnek <sup>(4)</sup> megfelelően megvizsgálta a kálium-szorbát jóváhagyására irányuló kérelmet, és az ügynökség véleményében megállapította, hogy a 8. terméktípusba tartozó, kálium-szorbátot tartalmazó biocid termékek várhatóan megfelelnek a 98/8/EK irányelv 5. cikkében meghatározott követelményeknek.
- (3) A kálium-szorbát létező hatóanyag 8. terméktípusba tartozó biocid termékekben történő felhasználását ezért az (EU) 2015/1729 bizottsági végrehajtási rendelet <sup>(5)</sup> jóváhagyta.
- (4) A kálium-szorbát továbbra is szerepel a 6. terméktípusba tartozó biocid termékekben való felhasználása tekintetében valamennyi létező hatóanyag szisztematikus vizsgálatára irányuló munkaprogramban.
- (5) 2014. december 4-i véleményében az Ügynökség azt is megállapította, hogy a kálium-szorbát megfelel az 528/2012/EU rendelet I. mellékletébe történő felvétel kritériumainak.
- (6) Az Ügynökség véleményére figyelemmel a kálium-szorbátot helyénvaló felvenni az 528/2012/EU rendelet I. mellékletébe. Mivel a kálium-szorbát értékelése egy olyan hatóanyagra vonatkozó dokumentáció alapján történt, amely megfelel a 98/8/EK irányelv 11. cikkének (1) bekezdésében meghatározott követelményeknek, a kálium-szorbátot fel kell venni az 528/2012/EU rendelet I. mellékletének 6. kategóriájába.
- (7) Az 528/2012/EU rendelet 89. cikkének (3) bekezdése átmeneti intézkedéseket ír elő az olyan esetekre, amikor az említett rendelet szerint jóváhagyásra kerül valamely, a létező hatóanyagok szisztematikus vizsgálatára vonatkozó munkaprogramban szereplő létező hatóanyag. A 6. terméktípusba tartozó kálium-szorbát vonatkozásában az említett rendelet 89. cikke (3) bekezdésének alkalmazásában a jóváhagyás időpontját 2023. február 1-jében indokolt meghatározni annak érdekében, hogy elegendő idő álljon rendelkezésre az engedélykérelmeknek az említett rendelet 89. cikke (3) bekezdésének második albekezdése szerinti benyújtására,

<sup>(1)</sup> HL L 167., 2012.6.27., 1. o.

<sup>(2)</sup> A Bizottság 1062/2014/EU felhatalmazáson alapuló rendelete (2014. augusztus 4.) a biocid termékekben található valamennyi létező hatóanyag szisztematikus vizsgálatára irányuló, az 528/2012/EU európai parlamenti és tanácsi rendeletben említett munkaprogramról (HL L 294., 2014.10.10., 1. o.).

<sup>(3)</sup> A biocid termékekkel foglalkozó bizottság véleménye a kálium-szorbát hatóanyag jóváhagyása iránti kérelemről, terméktípus: 8., ECHA/BPC/37/2014, elfogadás időpontja: 2014. december 4.

<sup>(4)</sup> Az Európai Parlament és a Tanács 98/8/EK irányelve (1998. február 16.) a biocid termékek forgalomba hozataláról (HL L 123., 1998.4.24., 1. o.).

<sup>(5)</sup> A Bizottság (EU) 2015/1729 végrehajtási rendelete (2015. szeptember 28.) a kálium-szorbát létező hatóanyag 8. terméktípusba tartozó biocid termékekben történő felhasználásának jóváhagyásáról (HL L 252., 2015.9.29., 24. o.).

ELFOGADTA EZT A RENDELETET:

*1. cikk*

Az 528/2012/EU rendelet I. melléklete e rendelet mellékletének megfelelően módosul.

*2. cikk*

Az 528/2012/EU rendelet 89. cikke (3) bekezdésének alkalmazásában a kálium-szorbát 6. terméktípusban történő jóváhagyásának időpontja 2023. február 1.

*3. cikk*

Ez a rendelet az *Európai Unió Hivatalos Lapjában* való kihirdetését követő huszadik napon lép hatályba.

Ez a rendelet teljes egészében kötelező és közvetlenül alkalmazandó valamennyi tagállamban.

Kelt Brüsszelben, 2021. március 10-én.

*a Bizottság részéről*  
*az elnök*  
Ursula VON DER LEYEN

## MELLÉKLET

A hatóanyagoknak az 528/2012/EU rendelet I. mellékletében foglalt, a rendelet 25. cikkének a) pontja szerinti jegyzékében a 6. kategória a következő bejegyzéssel egészül ki:

EK-szám	Név/csoportképlet	Korlátozás	Megjegyzés
„246-376-1	Kálium-(E,E)- hexa-2,4-dienát (kálium-szorbát) (*)	A hatóanyag minimális tisztasági foka (**): 990 g/kg	CAS-szám: 24634-61-5

(\*) A 89. cikk (3) bekezdésének alkalmazásában a kálium-szorbát 6. terméktípusban történő jóváhagyásának időpontja 2023. február 1.

(\*\*) Az ebben az oszlopban jelzett tisztaság az értékelt hatóanyag minimális tisztasági fokának felel meg. A forgalomba hozott termékben lévő hatóanyag ezzel megegyező, de ettől eltérő tisztaságú is lehet, ha az értékelt hatóanyaggal technikailag bizonyítottan egyenértékű.”

**A BIZOTTSÁG (EU) 2021/808 VÉGREHAJTÁSI RENDELETE****(2021. március 22.)****az élelmiszer-termelő állatokon alkalmazott gyógyszerhatóanyagok maradékanyagaira vonatkozó analitikai módszerek elvégzéséről és az eredmények értelmezéséről, valamint az alkalmazandó mintavételi módszerekről és a 2002/657/EK és 98/179/EK határozatok hatályon kívül helyezéséről****(EGT-vonatkozású szöveg)**

AZ EURÓPAI BIZOTTSÁG,

tekintettel az Európai Unió működéséről szóló szerződésre,

tekintettel az élelmiszer- és takarmányjog, valamint az állategészségügyi és állatjóléti szabályok, a növényegészségügyi szabályok, és a növényvédő szerekre vonatkozó szabályok alkalmazásának biztosítása céljából végzett hatósági ellenőrzésekről és más hatósági tevékenységekről, továbbá a 999/2001/EK, a 396/2005/EK, az 1069/2009/EK, az 1107/2009/EK, az 1151/2012/EU, a 652/2014/EU, az (EU) 2016/429 és az (EU) 2016/2031 európai parlamenti és tanácsi rendelet, az 1/2005/EK és az 1099/2009/EK tanácsi rendelet, valamint a 98/58/EK, az 1999/74/EK, a 2007/43/EK, a 2008/119/EK és a 2008/120/EK tanácsi irányelv módosításáról, és a 854/2004/EK és a 882/2004/EK európai parlamenti és tanácsi rendelet, a 89/608/EGK, a 89/662/EGK, a 90/425/EGK, a 91/496/EGK, a 96/23/EK, a 96/93/EK és a 97/78/EK tanácsi irányelv és a 92/438/EGK tanácsi határozat hatályon kívül helyezéséről szóló, 2017. március 15-i (EU) 2017/625 európai parlamenti és tanácsi rendeletre (a hatósági ellenőrzésekről szóló rendelet) <sup>(1)</sup> és különösen annak 34. cikke (6) bekezdésére,

mivel:

- (1) Az (EU) 2017/625 rendelet szabályokat állapít meg a tagállamok illetékes hatóságai által végzett azon hatósági ellenőrzések és más hatósági tevékenységek végrehajtására vonatkozóan, amelyek azt hivatottak igazolni, hogy betartják-e az uniós jogszabályokat, többek között az élelmiszer-biztonság területén az előállítás, a feldolgozás és a forgalmazás valamennyi szakaszában. A rendelet különös szabályokat ír elő azon anyagok hatósági ellenőrzésére vonatkozóan, amelyek felhasználása következtében maradékanyagok fordulhatnak elő az élelmiszerekben és a takarmányokban, és általános követelményeket határoz meg a hatósági ellenőrzések és más hatósági tevékenységek keretén belüli mintavétel, laboratóriumi elemzések és vizsgálatok esetében alkalmazandó módszerekhez.
- (2) A Bizottság 2002/657/EK határozata <sup>(2)</sup> követelményeket határoz meg az élő állatokban és állati termékekben lévő egyes anyagokra és azok maradványaira vonatkozó analitikai módszerek elvégzéséhez és az elemzések eredményeinek értelmezéséhez, a Bizottság 98/179/EK határozata <sup>(3)</sup> pedig megállapítja az élő állatokban és állati termékekben lévő egyes anyagoknak és azok maradványainak ellenőrzésére szolgáló hatósági mintavételezésre vonatkozó részletes szabályokat. Mindkét határozatot az (EU) 2017/625 rendelettel hatályon kívül helyezett 96/23/EK tanácsi irányelv <sup>(4)</sup> alapján fogadták el. Tekintettel az új tudományos fejleményekre, e szabályokat aktualizálni kell és be kell azokat építeni az (EU) 2017/625 rendelettel meghatározott hatósági ellenőrzések keretébe.
- (3) A 2002/657/EK határozat 1. cikkének (2) bekezdésével összhangban a határozat nem vonatkozik azokra az anyagokra, amelyeket illetően más közösségi jogszabályok részletesebb szabályokat tartalmaznak. Ezek az anyagok az élelmiszerekben előforduló mikotoxinok, az élelmiszerekben előforduló dioxinok és dioxin jellegű poliklórozott bifenilek (PCB-k), valamint az élelmiszerekben előforduló ólom, kadmium, higany és benzo(a)pirén. Az élelmiszerekben előforduló mikotoxinoknak teljesíteniük kell az élelmiszerek mikotoxintartalmának hatósági ellenőrzéséhez használandó mintavételi és elemzési módszerek megállapításáról szóló 401/2006/EK bizottsági rendeletben <sup>(5)</sup> meghatározott követelményeket. A dioxinok és dioxin jellegű PCB-k esetében az egyes élelmiszerekben előforduló dioxinok, dioxin jellegű PCB-k és nem dioxin jellegű PCB-k koncentrációjának ellenőrzésére szolgáló mintavételi és vizsgálati módszerek megállapításáról szóló (EU) 2017/644 bizottsági rendelet <sup>(6)</sup> alkalmazandó. Az élelmiszerekben előforduló ólom, kadmium, higany és benzo(a)pirén hatósági

<sup>(1)</sup> HL L 95., 2017.4.7., 1. o.

<sup>(2)</sup> A Bizottság 2002/657/EK határozata (2002. augusztus 14.) a 96/23/EK tanácsi irányelvnek az analitikai módszerek elvégzése és az eredmények értelmezése tekintetében történő végrehajtásáról (HL L 221., 2002.8.17., 8. o.).

<sup>(3)</sup> A Bizottság 98/179/EK határozata (1998. február 23.) egyes élő állatokban és állati termékekben lévő anyagok és azok maradványainak ellenőrzésére szolgáló hatósági mintavételes vizsgálatra vonatkozó részletes szabályok megállapításáról (HL L 65., 1998.3.5., 31. o.).

<sup>(4)</sup> A Tanács 96/23/EK irányelve (1996. április 29.) az egyes élő állatokban és állati termékekben lévő anyagok és azok maradványainak ellenőrzésére szolgáló intézkedésekről, valamint a 85/358/EGK és 86/469/EGK irányelvek, továbbá a 89/187/EGK és 91/664/EGK határozatok hatályon kívül helyezéséről (HL L 125., 1996.5.23., 10. o.).

<sup>(5)</sup> A Bizottság 401/2006/EK rendelete (2006. február 23.) az élelmiszerek mikotoxintartalmának hatósági ellenőrzéséhez használandó mintavételi és elemzési módszerek megállapításáról (HL L 070., 2006.3.9., 12. o.).

<sup>(6)</sup> A Bizottság (EU) 2017/644 rendelete (2017. április 5.) az egyes élelmiszerekben előforduló dioxinok, dioxin jellegű PCB-k és nem dioxin jellegű PCB-k koncentrációjának ellenőrzésére szolgáló mintavételi és vizsgálati módszerek megállapításáról és az 589/2014/EU rendelet hatályon kívül helyezéséről (HL L 92., 2017.4.6., 9. o.).

ellenőrzése céljából végzett mintavételre és elemzésre vonatkozó rendelkezéseket a 333/2007/EK bizottsági rendelet <sup>(7)</sup> állapítja meg.

- (4) Az egyértelműség és a jogbiztonság érdekében helyénvaló a gyógyszerhatóanyagok mintavételére és elemzésére vonatkozó rendelkezéseket egyetlen jogi aktusban összevonni, akár csak az élelmiszerekben előforduló mikotoxinok, dioxinok, dioxin jellegű PCB-k, ólom, kadmium, higany és benzo(a)pirén esetében.
- (5) A 98/179/EK és 2002/657/EK határozatokat ezért hatályon kívül kell helyezni, és helyükbe e rendelet lép.
- (6) Az Európai Parlament és a Tanács 1831/2003/EK rendeletével <sup>(8)</sup> összhangban a kokcidiosztatikumok és hisztomonosztatikumok takarmány-adalékanyagként használhatók, ezért a takarmányokban előforduló mennyiségük elemzésére a takarmányok hatósági ellenőrzése során alkalmazott mintavételi és vizsgálati módszerek megállapításáról szóló 152/2009/EK bizottsági rendelet <sup>(9)</sup> alkalmazandó. E rendelet alkalmazandó azonban a nem-megfelelt minták forrásainak vizsgálati során végzett nyomkövetési intézkedések részeként elemzett takarmányokra az állatgyógyászati készítményekben vagy takarmány-adalékanyagként történő felhasználásra engedélyezett gyógyszerhatóanyagok, illetve a tiltott vagy nem engedélyezett gyógyszerhatóanyagok használatára vagy maradékanyagaira vonatkozó uniós szabályoknak való feltételezett vagy megállapított meg nem felelés eseteiben.
- (7) A gyógyszerhatóanyagok maradékanyagaira vonatkozó hatósági ellenőrzések és más hatósági tevékenységek folyamatosságának biztosítása és annak elkerülése érdekében, hogy egyszerre legyen szükség az összes módszer újraelmélésére, az e rendelet hatálybalépése előtt validált módszerek korlátozott ideig használatban maradhatnak, a 2002/657/EK határozat I. mellékletének 2. és 3. pontjában foglalt követelmények betartásával. Helyénvaló tehát a tagállamok számára elegendő időt biztosítani az e rendeletben megállapított követelmények összes analitikai módszerre való alkalmazásához.
- (8) Az e rendeletben előírt intézkedések összhangban vannak a Növények, Állatok, Élelmiszerek és Takarmányok Állandó Bizottságának véleményével,

ELFOGADTA EZT A RENDELETET:

#### 1. cikk

### Tárgy és hatály

E rendelet szabályokat állapít meg az élelmiszer-termelő élő állatokban, azok testrészeiben és testnedveiben, ürülékében, szöveteiben, állati eredetű termékeiben, állati melléktermékeiben, takarmányában és vizében előforduló gyógyszerhatóanyagok maradékanyagaival kapcsolatos mintavételhez és laboratóriumi elemzésekhez használt elemzési módszereket illetően. Szabályokat állapít meg továbbá a laboratóriumi elemzések analitikai eredményeinek értelmezéséhez.

E rendelet a gyógyszerhatóanyagok maradékanyagainak előfordulásával kapcsolatos követelményeknek való megfelelés vizsgálatát célzó hatósági ellenőrzésekre alkalmazandó.

<sup>(7)</sup> A Bizottság 333/2007/EK rendelete (2007. március 28.) az élelmiszerekben előforduló nyomelemek és élelmiszer-feldolgozás során keletkező szennyező anyagok mennyiségének ellenőrzése céljából végzett mintavétel és vizsgálat módszereinek megállapításáról (HL L 088., 2007.3.29., 29. o.).

<sup>(8)</sup> Az Európai Parlament és a Tanács 1831/2003/EK rendelete (2003. szeptember 22.) a takarmányozási célra felhasznált adalékanyagokról (HL L 268., 2003.10.18., 29. o.).

<sup>(9)</sup> A Bizottság 152/2009/EK rendelete (2009. január 27.) a takarmányok hatósági ellenőrzése során alkalmazott mintavételi és vizsgálati módszerek megállapításáról (HL L 54., 2009.2.26., 1. o.).

## 2. cikk

**Fogalommeghatározások**

E rendelet alkalmazásában az (EU) 2019/2090 felhatalmazáson alapuló bizottsági rendelet<sup>(10)</sup> 2. cikkében, az (EU) 2019/1871 bizottsági rendeletben<sup>(11)</sup>, a 470/2009/EK európai és parlamenti és tanácsi rendelet<sup>(12)</sup> 2. cikkében és a 315/93/EGK tanácsi rendeletben<sup>(13)</sup> szereplő fogalommeghatározások érvényesek.

Ezenkívül a következő fogalommeghatározásokat is alkalmazni kell:

1. „abszolút visszanyerés”: egy analitra vonatkozóan az analitikai folyamat utolsó szakaszának hozama az analit eredeti minta szerinti mennyiségével osztva és százalékban kifejezve;
2. „pontosság”: egy vizsgálati eredmény és az elfogadott valódi referenciaérték közötti egyezés közelsége, a valódiság és precizitás becslésével meghatározva<sup>(14)</sup>;
3. „alfa ( $\alpha$ ) hiba”: annak valószínűsége, hogy a vizsgált minta valójában megfelelt, annak ellenére, hogy nem megfelelő mérési eredmény született;
4. „analit”: valamely rendszer elemzendő komponense;
5. „engedélyezett anyag”: a 2001/82/EK európai parlamenti és tanácsi irányelvvel<sup>(15)</sup> összhangban az élelmiszer-termelő állatokon való alkalmazásra engedélyezett gyógyszerhatóanyag;
6. „béta ( $\beta$ ) hiba”: annak valószínűsége, hogy a vizsgált minta valójában nem megfelelő, annak ellenére, hogy megfelelő mérési eredmény született;
7. „torzítás”: a vizsgálati eredmény becsült értéke és egy elfogadott referenciaérték különbözete;
8. „kalibráló standard”: visszavezethető mérési referencia, amely egy referenciabázishoz kötött módon jeleníti meg a kérdéses anyag mennyiségének értékét;
9. „hiteles anyagminta (CRM)”: egy érvényes eljárásokat alkalmazó felhatalmazott szerv által kiadott dokumentációval kísért és bizonytalanságokkal és nyomonkövethetőséggel társuló egy vagy több meghatározott tulajdonságot mutató referenciaanyag<sup>(16)</sup>;
10. „párhuzamos kromatográfia”: technika, amelynek során egy vagy több ismert vegyület mellett egy ismeretlen anyagot visznek fel a kromatográfiás hordozóra azt feltételezve, hogy az ismert és ismeretlen anyagok egymáshoz viszonyított viselkedése segíti majd az ismeretlen anyag azonosítását;
11. „kollaboratív vizsgálat”: azonos minta/minták azonos módszerrel való elemzése a módszer teljesítményjellemzőinek megállapítása céljából különböző laboratóriumokban, ahol a vizsgálat alapján kiszámítható az adott módszer véletlenszerű mérési hibája és laboratóriumi torzítása;

<sup>(10)</sup> A Bizottság (EU) 2019/2090 felhatalmazáson alapuló rendelete (2019. június 19.) az (EU) 2017/625 európai parlamenti és tanácsi rendeletnek az állatgyógyászati készítményekben vagy takarmány-adalékanyagként történő felhasználásra engedélyezett gyógyszerhatóanyagok, illetve a tiltott vagy nem engedélyezett gyógyszerhatóanyagok használatára vagy maradékanyagaira vonatkozó uniós szabályoknak való feltételezett vagy megállapított meg nem felelés esetei tekintetében történő kiegészítéséről (HL L 317., 2019.12.9., 28. o.).

<sup>(11)</sup> A Bizottság (EU) 2019/1871 rendelete (2019. november 7.) az állati eredetű élelmiszerekben előforduló nem engedélyezett farmakológiai hatóanyagokra vonatkozó intézkedési referenciapontokról és a 2005/34/EK határozat hatályon kívül helyezéséről (HL L 289., 2019.11.8., 41. o.).

<sup>(12)</sup> Az Európai Parlament és a Tanács 470/2009/EK rendelete (2009. május 6.) az állati eredetű élelmiszerekben előforduló farmakológiai hatóanyagok maradékanyag-határértékeinek meghatározására irányuló közösségi eljárásokról, a 2377/90/EGK tanácsi rendelet hatályon kívül helyezéséről, és a 2001/82/EK európai parlamenti és tanácsi irányelv, valamint a 726/2004/EK európai parlamenti és tanácsi rendelet módosításáról (HL L 152., 2009.6.16., 11. o.).

<sup>(13)</sup> A Tanács 315/93/EGK rendelete (1993. február 8.) az élelmiszerekben előforduló szennyező anyagok ellenőrzésére vonatkozó közösségi eljárások megállapításáról (HL L 037., 1993.2.13., 1. o.).

<sup>(14)</sup> ISO 3534-1: 2006 Statisztika – Szójegyzék és jelölések – 1. rész: Általános statisztikai és valószínűségi fogalmak (1. fejezet).

<sup>(15)</sup> Az Európai Parlament és a Tanács 2001/82/EK irányelve (2001. november 6.) az állatgyógyászati készítmények közösségi kódexéről (HL L 311., 2001.11.28., 1. o.).

<sup>(16)</sup> JCGM 200:2008, Nemzetközi metrológiai szótár – Alapvető és általános fogalmak és kapcsolódó kifejezések (VIM), harmadik kiadás 2008: <https://www.iso.org/sites/JCGM/VIM-JCGM200.htm> (5. fejezet Mérés szabványok (etalonok)).



12. „megerősítő módszer”: teljes vagy kiegészítő információt szolgáltató módszer ahhoz, hogy elvégezhető legyen az anyag egyértelmű azonosítása és – szükség esetén – számszerűsítése az alábbi módok egyike szerint:
- az engedélyezett anyagok maradékanyag-határértékén vagy maximális szintjén;
  - intézkedési referenciapontok (RPA) azon tiltott vagy nem engedélyezett anyagoknál, amelyekhez intézkedési referenciapont van megállapítva;
  - az észszerűen elérhető legalacsonyabb koncentráció szinten azon tiltott vagy nem engedélyezett anyagoknál, amelyekhez nincs intézkedési referenciapont megállapítva;
13. „kiterjesztési tényező (k)”: a kívánt konfidenciaszintet kifejező és a kiterjesztett mérési bizonytalansághoz társuló szám;
14. „megerősítési döntési határérték (CC $\alpha$ )”: az a határérték, amelynél és amely felett a hibavalószínűséggel állapítható meg egy minta nem-megfelelt jellege, és az  $1 - \alpha$  érték az engedélyezett határérték túllépésének százalékos statisztikai bizonyosságát jelenti;
15. „a szűrés kimutatási képessége (CC $\beta$ )”: az a legkisebb analittartalom, amely egy mintából  $\beta$  hibavalószínűséggel kimutatható vagy számszerűsíthető:
- tiltott vagy nem engedélyezett gyógyszerhatóanyagoknál a CC $\beta$  az a legkisebb koncentráció, ahol egy módszer  $1 - \beta$  statisztikai bizonyossággal képes kimutatni vagy számszerűsíteni a tiltott vagy nem engedélyezett anyagok maradékanyagait tartalmazó mintákat;
  - engedélyezett anyagoknál a CC $\beta$  az a koncentráció, ahol egy módszer  $1 - \beta$  statisztikai bizonyossággal képes kimutatni az engedélyezett határérték alatti koncentrációkat;
16. „megerősített mintaanyag”: a kimutatandó vagy számszerűsítendő analit ismert mennyiségével feldúsított minta;
17. „körvizsgálat”: ugyanazon minta/minták vizsgálatának előre meghatározott feltételek szerinti megszervezése, elvégzése és kiértékelése két vagy több laboratórium által a vizsgálati teljesítmény kiértékelése céljából, akár kollaboratív vizsgálatként, akár jártassági vizsgálatként;
18. „belső standard (IS)”: a mintából hiányzó, de az azonosítandó vagy számszerűsítendő analit fizikai-kémiai tulajdonságaihoz a lehető legjobban hasonlító fizikai-kémiai tulajdonságokkal rendelkező anyag;
19. „kérdéses szint”: egy anyag vagy analit azon szignifikáns koncentrációja a mintában, amely meghatározza a jogszabályoknak való megfelelést az alábbiakat illetően:
- maradékanyag-határérték vagy az engedélyezett anyagok maximális szintje a 124/2009/EK bizottsági rendelettel <sup>(17)</sup> és a 37/2010/EU bizottsági rendelettel <sup>(18)</sup> összhangban;
  - intézkedési referenciapontok azon tiltott vagy nem engedélyezett anyagoknál, amelyekhez intézkedési referenciapont van megállapítva az (EU) 2019/1871 rendeletnek megfelelően;
  - az analitikailag elérhető legalacsonyabb koncentráció azon tiltott vagy nem engedélyezett anyagoknál, amelyekhez nincs intézkedési referenciapont megállapítva;
20. „legalacsonyabb kalibrált szint (LCL)”: az a legalacsonyabb koncentráció, amelyre a mérési rendszert kalibrálták;
21. „mátrix”: az anyag, amelyből mintát vesznek;
22. „mátrixhatás”: az analitikai válasz különbözősége egy oldószerben feloldott standard és egy mátrix-illesztett standard között, vagy belső standarddal történő korrekció nélkül vagy belső standarddal történő korrekcióval;

<sup>(17)</sup> A Bizottság 124/2009/EK rendelete (2009. február 10.) a nem céltakarmányokban elkerülhetetlen átvitel következtében jelen lévő kokcidiosztatikumoknak vagy hisztomonosztatikumoknak az élelmiszerekben megengedhető legnagyobb szintjeinek meghatározásáról (HL L 040., 2009.2.11., 7. o.).

<sup>(18)</sup> A Bizottság 37/2010/EU rendelete (2009. december 22.) a farmakológiai hatóanyagokról és az állati eredetű élelmiszerekben előforduló maximális maradékanyag-határértékek szerinti osztályozásukról (HL L 015., 2010.1.20., 1. o.).

23. „mátrix-illesztett standard”: analitot nem tartalmazó vakmátrix, amelyhez a minta feldolgozását követően adják hozzá különböző koncentrációkban az analitot;
24. „mátrix-erősített standard”: analitot nem tartalmazó vakmátrix, amelyet az oldószeres extrakció és a minta feldolgozása előtt különböző koncentrációkban dúsítanak az analittal;
25. „méréndő mennyiség”: a mérés tárgyát képező adott mennyiség;
26. „mérési bizonytalanság”: a mérés eredményéhez társított nem negatív paraméter, amely a felhasznált információk alapján jellemzi a méréndő mennyiséghez észszerűen hozzárendelhető értékek szóródását;
27. „teljesítménykritériumok”: egy teljesítményjellemzőre vonatkozó követelmények, amelyek alapján megítélhető, hogy az analitikai módszer alkalmas-e a tervezett felhasználásra és megbízható eredményeket produkál-e;
28. „precizitás”: a megszabott feltételek mellett kapott független vizsgálati eredmények közötti egyezés közelsége a vizsgálati eredmények szórásaként vagy relatív szórásaként kifejezve;
29. „kvalitatív módszer”: olyan analitikai módszer, amely egy anyagot vagy anyagcsoportot annak kémiai, biológiai vagy fizikai tulajdonságai alapján mutat ki vagy azonosít;
30. „kvantitatív módszer”: olyan analitikai módszer, amely meghatározza egy anyag mennyiségét vagy tömegszázalékát, hogy azután azt megfelelő mértékegységek számértékeként lehessen kifejezni;
31. „visszanyerés”: egy analit visszanyeréssel korrigált mennyisége a mátrixmintában található erősített analit mennyiségével osztva, százalékban kifejezve;
32. „visszanyerési korrekció”: a belső standardok használata, a mátrix kalibráló görbe használata és a visszanyerési korrekciós tényező használata, illetve ezek kombinációja;
33. „referenciaanyag”: olyan egy vagy több tulajdonságát tekintve kellően homogén és stabil anyag, amelyről megállapították, hogy alkalmas egy mérési folyamatban vagy névleges tulajdonságok vizsgálatához való tervezett felhasználására <sup>(19)</sup>;
34. „relatív mátrixhatás”: az analitikai válasz különbözősége egy oldószerben feloldott standard és egy mátrix-illesztett standard között, korrekció mellett használt belső standard esetén;
35. „ismételhetőség”: precizitás olyan körülmények között, ahol a független vizsgálati eredményeket ugyanazzal a módszerrel, azonos vizsgálati tételeken, azonos laboratóriumban, azonos vizsgáló személy, ugyanazokkal a berendezésekkel, kis időintervallumú eltéréssel kapja;
36. „reprodukálhatóság”: precizitás olyan körülmények között, ahol a vizsgálati eredményeket ugyanazzal a módszerrel, azonos vizsgálati tételeken, különböző laboratóriumokban, különböző vizsgáló személyek, különböző berendezésekkel kapják <sup>(20)</sup>;
37. „zavartűrés”: egy analitikai módszer érzékenysége azon kísérleti körülmények változásaira, amelyek mellett a módszer az előírás szerint vagy meghatározott apróbb módosításokkal elvégezhető;
38. „szűrési módszer”: az a módszer, amelyet a kérdéses szinten egy anyag vagy anyagcsoport szűréséhez alkalmaznak;
39. „szűrési célkoncentráció (STC)”: a  $CC\beta$  alatti vagy azzal egyenlő koncentráció, amelynél a szűrési mérés a potenciálisan nem-megfelelt „szűrési pozitív” kategóriába sorolja a mintát és megerősítő vizsgálatot indít el;
40. „szelektivitás”: egy módszer azon képessége, hogy különbséget tud tenni az éppen mért analit és más anyagok között;
41. „egylaboros vizsgálat” vagy „házon belüli validálás”: olyan analitikai vizsgálat, amelybe egyetlen laboratórium van bevonva, ahol egyetlen módszert alkalmazva elemzik ugyanazon vagy különböző vizsgálati anyagokat különböző körülmények és indokoltan nagy időintervallumok mellett;

<sup>(19)</sup> Codex Alimentarius Bizottság, ENSZ Élelmezési és Mezőgazdasági Szervezet/Egészségügyi Világszervezet, Analitikai terminológia iránymutatások (CAC/GL 72-2009).

<sup>(20)</sup> ISO 5725-1:1994 Mérési módszerek és eredmények pontossága (valódiság és precizitás) – 1. rész: Általános elvek és meghatározások (3. fejezet).

42. „standard addíció”: olyan eljárás, amelynél a minta egyik részét változtatás nélkül elemzik, míg a többi vizsgálati részhez az elemzést megelőzően ismert mennyiségű standard analitot adnak;
43. „standard analit”: ismert és hitelesített tartalmú és tisztaságú analit, amelyet referenciaként használnak az elemzésben;
44. „anyag”: állandó összetételű anyag, amelyet az azt alkotó összetevők és bizonyos fizikai tulajdonságok jellemeznek;
45. „vizsgálati rész”: a mintából kivett azon anyagmennyiség, amelyen a vizsgálatot vagy megfigyelést végzik;
46. „valódiság”: a vizsgálati eredmények nagy sorozatából nyert átlagérték és egy elfogadott referenciaérték közötti egyezés közelsége;
47. „mértékegységek”: az ISO 80000 <sup>(21)</sup> és a 80/181/EGK tanácsi irányelv <sup>(22)</sup> szerinti mértékegységek;
48. „validálás”: vizsgálati való megerősítése és tényleges bizonyítása annak, hogy valamilyen konkrét, tervezett felhasználás meghatározott követelményei teljesülnek <sup>(23)</sup>, egylaboros vizsgálat vagy kollaboratív vizsgálat útján;
49. „laboratóriumon belüli reprodukálhatóság” vagy „közbenső precizitás/házon belüli reprodukálhatóság”: mérési precizitás egy konkrét laboratórium laboratóriumon belüli körülményei között.

### 3. cikk

#### **Analitikai módszerek**

A tagállamok gondoskodnak arról, hogy az (EU) 2017/625 rendelet 34. cikkével összhangban vett minták elemzése az alábbi követelményeknek megfelelő módszerek alkalmazásával történjen:

- (1) vizsgálati utasításokban dokumentáltak, lehetőség szerint az ISO 78-2:1999 Kémia – A szabványok elrendezése – 2. rész: Kémiai elemzési módszerek <sup>(24)</sup> mellékletei szerint;
- (2) megfelelnek az analitikai módszerekhez az e rendelet I. mellékletének 1. fejezetében megállapított teljesítménykritériumoknak és egyéb követelményeknek;
- (3) validálásukat az e rendelet I. mellékletének 2. és 4. fejezetében megállapított követelményekkel összhangban végezték;
- (4) lehetővé teszik az (EU) 2019/1871 rendeletben megállapított intézkedési referenciapontok érvényesítését, a tiltott és nem engedélyezett anyagok jelenlétének azonosítását, a 315/93/EGK rendelet és a 124/2009/EK rendelet alapján rögzített legmagasabb szintek (ML-ek) érvényesítését, valamint az 1831/2003/EK és 470/2009/EK rendeletek alapján rögzített maximális maradékanyag-határértékek (MRL-ek) érvényesítését.

### 4. cikk

#### **Minőségellenőrzés**

A tagállamok biztosítják az (EU) 2017/625 rendelet szerint végzett elemzések eredményeinek minőségét, különösen a vizsgálatok vagy kalibrálási eredmények figyelemmel kísérése útján, az ISO/IEC 17025:2017: Vizsgáló- és kalibrálólaboratóriumok felkészültségének általános követelményeivel, továbbá a rutinelemzések alatti minőség-ellenőrzés e rendelet I. mellékletének 3. fejezetében megállapított követelményeivel összhangban.

<sup>(21)</sup> ISO 80000-1:2009 Mennyiségek és mértékegységek – 1. rész: Általános (bevezetés).

<sup>(22)</sup> A Tanács 80/181/EGK irányelve (1979. december 20.) a mértékegységekre vonatkozó tagállami jogszabályok közelítéséről és a 71/354/EGK irányelv hatályon kívül helyezéséről (HL L 39., 1980.2.15., 40. o.).

<sup>(23)</sup> ISO/IEC 17025:2017: Vizsgáló- és kalibrálólaboratóriumok felkészültségének általános követelményei. (3. fejezet).

<sup>(24)</sup> ISO 78-2: 1999 Kémia – A szabványok elrendezése – 2. rész: Kémiai elemzési módszerek (Mellékletek).

*5. cikk***Az eredmények értelmezése**

- (1) Egy elemzés eredménye akkor tekintendő nem megfelelőnek, ha egyenlő vagy nagyobb mint a megerősítési döntési határérték (CC<sub>α</sub>).
- (2) Azoknál az engedélyezett anyagoknál, amelyekhez nincs megállapítva MRL vagy ML, a megerősítési döntési határértéket (CC<sub>α</sub>) az a koncentráció jelenti, amelynél és amely felett 1 – α statisztikai bizonyossággal dönthető el, hogy megtörtént-e az engedélyezett határérték túllépése.
- (3) A nem engedélyezett vagy tiltott anyagoknál, illetve azoknál az engedélyezett anyagoknál, amelyekhez nincs megállapítva MRL vagy ML egy adott faj vagy termék esetében, a megerősítési döntési határértéket (CC<sub>α</sub>) az a legalacsonyabb koncentráció jelenti, amelynél 1 – α statisztikai bizonyossággal dönthető el az adott analit jelenléte.
- (4) A nem engedélyezett vagy tiltott gyógyszerhatóanyagoknál az α hiba legfeljebb 1 % lehet. Minden egyéb anyag esetében az α hiba legfeljebb 5 % lehet.

*6. cikk***Mintavételi módszerek**

A tagállamok gondoskodnak arról, hogy a minták vétele, kezelése és címkézése az e rendelet II. mellékletében megállapított részletes mintavételi módszerek szerint történjen.

*7. cikk***Hatályon kívül helyezés és átmeneti intézkedések**

A 2002/657/EK és 98/179/EK határozatok e rendelet hatálybalépésének napjától hatályukat veszítik.

Az e rendelet hatálybalépése előtt validált módszerekre azonban 2026. június 10-ig továbbra is a 2002/657/EK határozat I. mellékletének 2. és 3. pontjában meghatározott követelmények alkalmazandók.

*8. cikk***Hatálybalépés**

Ez a rendelet az *Európai Unió Hivatalos Lapjában* való kihirdetését követő huszadik napon lép hatályba.

Ez a rendelet teljes egészében kötelező és közvetlenül alkalmazandó valamennyi tagállamban.

Kelt Brüsszelben, 2021. március 22-én.

*a Bizottság részéről*  
*az elnök*

Ursula VON DER LEYEN

## I. MELLÉKLET

## 1. FEJEZET:

**TELJESÍTMÉNYKRITÉRIUMOK ÉS EGYÉB KÖVETELMÉNYEK ANALITIKAI MÓDSZEREKHEZ****1.1. A szűrési módszerek követelményei****1.1.1. A megfelelő szűrési módszerek kategóriái**

A kvalitatív, félkvantitatív vagy kvantitatív módszerek jelentik a megfelelő szűrési módszereket.

**1.1.2. A biológiai, biokémiai vagy fizikai-kémiai szűrési módszerek követelményei**

Tiltott vagy nem engedélyezett anyagok esetében a CC $\beta$  értékének az észszerűen elérhető legalacsonyabbnak kell lennie, illetve mindenképpen alacsonyabbnak kell lennie az olyan anyagok intézkedési referenciapontjánál (RPA), amelyekhez RPA kerül megállapításra az (EU) 2019/1871 rendelet értelmében.

Az engedélyezett gyógyszerhatóanyagok esetében a CC $\beta$  értékének alacsonyabbnak kell lennie mint az MRL vagy ML értékének.

Szűrési célokra csak azok az analitikai módszerek használhatók, amelyeknél dokumentált és visszakereshető módon bizonyítható, hogy megtörtént a validálásuk és a hamis megfelelt rátájuk legfeljebb 5 % ( $\beta$  hiba). A gyaníthatóan nem-megfelelt eredmények esetén az adott eredményt megerősítő módszerrel kell megerősíteni.

A szűréshez és megerősítéshez egyaránt használt kvantitatív szűrési módszereknek az 1.2.2.1. és 1.2.2.2. alatt leírtakkal azonos követelményeket kell teljesíteniük a pontosság, tartomány és precizitás terén.

**1.2. A megerősítő módszerek követelményei****1.2.1. A megerősítő módszerek általános követelményei**

Tiltott vagy nem engedélyezett anyagok esetében a CC $\alpha$  értékének az észszerűen elérhető legalacsonyabbnak kell lennie. Tiltott vagy nem engedélyezett anyagok esetében, amelyekhez RPA kerül megállapításra az (EU) 2019/1871 rendelet értelmében, a CC $\alpha$  értéke nem lehet nagyobb az intézkedési referenciapontnál.

Engedélyezett anyagok esetében a CC $\alpha$  értéknek az MRL vagy ML értékénél nagyobbnak, de ahhoz a lehető legközelebbinek kell lennie.

Megerősítési célokra csak azok az analitikai módszerek használhatók, amelyeknél dokumentált és visszakereshető módon bizonyítható, hogy megtörtént a validálásuk és a hamis nem-megfelelt rátájuk ( $\alpha$  hiba) legfeljebb 1 % a tiltott vagy nem engedélyezett anyagok esetében, illetve legfeljebb 5 % az engedélyezett anyagok esetében.

A megerősítő módszereknek az analit kémiai szerkezetére vonatkozóan információkkal kell szolgálniuk. Ebből következően a csupán kromatográfiás elemzésen alapuló – tömegspektrometriás kimutatás alkalmazása nélküli – megerősítő módszerek önmagukban nem alkalmasak arra, hogy a tiltott vagy nem engedélyezett gyógyszerhatóanyagok megerősítő módszerei legyenek. Amennyiben a tömegspektrometra nem alkalmas az engedélyezett anyagokhoz, egyéb módszerek, például HPLC-DAD és -FLD vagy ezek kombinációja alkalmazhatók.

Amennyiben a megerősítő módszer szerint szükséges, úgy egy megfelelő belső standardot kell hozzáadni a vizsgálati részhez az extrakciós eljárás kezdetén. Rendelkezésre állástól függően vagy az analit stabil, izotóppal megjelölt – tömegspektrometriás kimutatásra különösen alkalmas – formái, vagy az analittal szoros szerkezeti rokonságot mutató vegyületek alkalmazandók erre a célra. Amikor nem használható megfelelő belső standard, akkor az analit azonosítását lehetőleg párhuzamos kromatográfiával <sup>(1)</sup> kell megerősíteni. Ilyen esetben csak egy csúcsnak kell jelentkeznie, a megnövekedett csúscmagasság (terület) a hozzáadott analit mennyiségének feleljen meg. Ha ez nem megvalósítható, akkor mátrix-illesztett vagy mátrix-erősített standardok használandók.

<sup>(1)</sup> A párhuzamos kromatográfia olyan eljárás, amelyben a kromatográfiás lépés(ek) előtt a minta extraktumot két részre osztják. Az egyik részt a szokásos módon kromatografálják. A másik részt összekeverik a mérendő standard analittal. Ezt a keveréket azután szintén kromatografálják. A hozzáadott standard analit mennyiségének és az extraktumban lévő analit becsült mennyiségének egymáshoz hasonlóan kell lennie. A párhuzamos kromatográfia rendeltetése az, hogy kromatográfiás módszerek alkalmazása esetén javítsa az analit azonosítását, különösen ha nem használható megfelelő belső standard.

### 1.2.2. A megerősítő módszerek általános teljesítménykritériumai

#### 1.2.2.1. Valódiság visszanyerés útján

Valamely hiteles anyagminta ismételt elemzése esetén a kísérleti úton meghatározott, visszanyeréssel korrigált közepes tömegszázaléknak a hitelesített értéktől való eltérésének meg kell felelnie meg az 1. táblázat szerinti minimális valódiság-tartományoknak.

1. táblázat

#### A kvantitatív módszerek minimális valódisága

Tömegszázalék	Tartomány
$\leq 1 \mu\text{g/kg}$	-50 % és +20 % között
$> 1 \mu\text{g/kg}$ és $10 \mu\text{g/kg}$ között	-30 % és +20 % között
$\geq 10 \mu\text{g/kg}$	-20 % és +20 % között

Ha nem áll rendelkezésre hiteles anyagminta, a mérések valódisága egyéb módokon is értékelhető, például körvizsgálatokból származó hozzárendelt értékű anyagok alkalmazásával vagy ismert analitmennyiség(ek) vakmátrixhoz való hozzáadásain keresztül.

#### 1.2.2.2. Precizitás

Egy referencia- vagy megerősített anyag – laboratóriumon belüli reprodukálhatósági körülmények közötti – ismételt elemzésének relatív szórása (CV) nem haladhatja meg a Horwitz-egyenlettel kalkulált szintet. Az egyenlet:

$$CV = 2^{(1 - 0,5 \log C)}$$

ahol C a 10 hatványaként (kitevőjeként) kifejezett tömegszázalék (pl.  $1 \text{ mg/g} = 10^{-3}$ ).  $120 \mu\text{g/kg}$  alatti tömegszázalékoknál a Horwitz-egyenlet alkalmazása elfogadhatatlanul magas értékeket ad. A megengedett maximális relatív szórás ezért nem lehet nagyobb a 2. táblázatban látható értékeknél.

2. táblázat

#### Elfogadható relatív szórás

Tömegszázalék	Reprodukálhatósági CV (%)
$> 1\ 000 \mu\text{g/kg}$	16 (a Horwitz-egyenlet alapján)
$> 120 \mu\text{g/kg}$ és $1\ 000 \mu\text{g/kg}$ között	22 (a Horwitz-egyenlet alapján)
$10\text{--}120 \mu\text{g/kg}$	25 *
$< 10 \mu\text{g/kg}$	30 *

\* \* A bemutatott CV (%) iránymutatás és az észszerűen elérhető legalacsonyabb legyen.

Az ismételhetőségi körülmények között elvégzett elemzéseknél az ismételhetőségi körülmények közötti relatív szórás legfeljebb a 2. táblázatban látható értékek kétharmada lehet.

#### 1.2.3. A kromatográfias elválasztás követelményei

Folyadék- (LC) vagy gázkromatográfia (GC) esetén a vizsgálat tárgyát képező analit(ok) elfogadható minimum retenciós ideje kétszerese az oszlop holt térfogatához tartozó retenciós időnek. Az extraktumban lévő analit retenciós ideje  $\pm 0,1$  perc tűrészhatár mellett feleljen meg a kalibráló standard, a mátrix-illesztett standard vagy a mátrix-erősített standard retenciós idejének. Gyors kromatográfia esetén, ahol a retenciós idő 2 percnél kisebb, a retenciós idő legfeljebb 5 %-os eltérése elfogadható. Belső standard használatkor az analit kromatográfias retenciós idejének a belső standard retenciós idejéhez viszonyított aránya (azaz az analit relatív retenciós ideje)

feleljen meg a kalibráló standard, a mátrix-illesztett standard vagy a mátrix-erősített standard retenció idejének, gázkromatográfia esetén 0,5 % és folyadékkromatográfia esetén 1 % maximális eltérés mellett, az e rendelet hatálybalépése óta validált módszerekre vonatkozóan.

#### 1.2.4. A tömegspektrometria specifikus teljesítménykritériumai

##### 1.2.4.1. Tömegspektrometriás kimutatás

A tömegspektrometriás kimutatást az alábbi lehetőségek valamelyikével kell végezni:

1. teljes letapogatású (FS) tömegspektrumok rögzítése;
2. szelektált ion monitoring (SIM);
3. szekvenciális tömegspektrometria ( $MS^n$ ) technikák, mint például a kiválasztott reakció monitoring (SRM);
4. a tömegspektrometria (MS) vagy szekvenciális tömegspektrometria ( $MS^n$ ) technikák kombinálása megfelelő ionizálási módokkal.

Egyaránt megfelelő a kislebontású tömegspektrometria (LRMS, egységnyi tömegfelbontás) és a nagyfelbontású tömegspektrometria (HRMS), például kettős fókuszálású szektorok, Time of Flight (TOF) és Orbitrap műszerek.

Nagyfelbontású tömegspektrometria (HRMS) esetén egy analit azonosításának megerősítésekor az összes diagnosztikai ion tömegeltéréseinek 5 ppm (vagy  $m/z < 200$  esetén 1 mDa) alatt kell lennie. Ez alapján a célnak megfelelő tényleges felbontást kell választani, és a felbontásnak a teljes tömegtartományra vonatkozóan jellemzően 10 %-os völgynél 10 000 vagy félértékszélességnél (FWHM) 20 000 felett kell lennie.

Amikor a tömegspektrometriás meghatározás teljes letapogatású (LRMS és HRMS) spektrumok rögzítésével történik, akkor csak a kalibráló standard, mátrix-illesztett standard vagy mátrix-erősített standard referenciaspektrumában 10 % feletti relatív intenzitással előforduló diagnosztikai ionok megfelelőek. A diagnosztikai ionok közé tartoznak a molekulaionok (ha a báziscsúcs legalább 10 %-os relatív intenzitása mellett fordulnak elő) és a jellemző fragmens- vagy termékionok.

Prekurzorion kiválasztás: Amikor a tömegspektrometriás meghatározást a prekurzorion kiválasztása után fragmentálással végzik, akkor a prekurzorion kiválasztás egységnyi vagy nagyobb tömegfelbontás mellett történik. A kiválasztott prekurzoriont a molekulaion, a molekulaion jellemző adduktjai, a jellemző termékionok vagy azok egyik izotópiója jelentik. Amennyiben a prekurzor kiválasztás tömegablaka egy Dalton feletti méretű (pl. Data Independent Acquisition esetén), úgy a technika teljes letapogatású megerősítő elemzésnek tekintendő.

Fragmens- és termékionok: A kiválasztott fragmens- vagy termékionok a mért analit/termék diagnosztikai fragmensét jelentik. A nem szelektív átmenetek (pl. tropilium kationok vagy vízvesztés) lehetőség szerint elhagyandók. A diagnosztikai ionok abundanciáját az integrált extrahált ionkromatogramok csúcsterületéből vagy magasságából kell meghatározni. Ez vonatkozik arra az esetre is, amikor azonosításhoz használnak teljes letapogatású méréseket. A jel/zaj viszony minden diagnosztikai ion esetében legalább három az egyben (3:1) legyen.

Relatív intenzitások: A diagnosztikai ionok relatív intenzitásainak (ionarány) kifejezése a legnagyobb arányban előforduló ion vagy átmenet intenzitásának százalékaként történik. Az ionarányt a spektrumok összehasonlítása vagy az extrahált ion tömegnyomok jeleinek integrálása útján kell meghatározni. A megerősítendő analit ionarány feleljen meg a mátrix-illesztett standardok, a mátrix-erősített standardok vagy a standard oldatok ionarányának összehasonlítható koncentrációk mellett, azonos körülmények között mérve,  $\pm 40$  % relatív eltérésen belül.

Valamennyi tömegspektrometriás elemzéshez legalább egy ionarányt kell meghatározni. Ezek lehetőség szerint az egyetlen pásztázással elért ionok, de az ionok származhatnak ugyanazon injektálás különböző pásztázásaiból is (teljes pásztázás és fragmentációs pásztázás).

## 1.2.4.2. Azonosítás

Azonosítási pontrendszer segítségével kell kiválasztani a megfelelő adatgyűjtési módot és értékelési kritériumokat. Az azonosítás megerősítéséhez legalább 4 azonosítási pont szükséges egy mátrix azon anyagainál, amelyekhez MRL van megállapítva (engedélyezett felhasználás). A nem engedélyezett vagy tiltott anyagok esetében 5 azonosítási pontra van szükség. A kromatográfiás elválasztásból egy pont származhat. A 3. táblázatban látható, hogy az egyes technikák mennyi azonosítási pontszámot kaphatnak. A megerősítéshez szükséges azonosítási pontszámok összegéhez más technikákból szerzett azonosítási pontszámok is hozzáadhatók.

1. Valamennyi tömegspektrometriás elemzést olyan elválasztástechnikával kell kombinálni, amely az adott alkalmazáshoz elegendő elválasztási erőt és szelektivitást mutat. A megfelelő elválasztástechnikák közé tartozik például a folyadék- és gázkromatográfia, a kapilláris elektroforézis (CE) és a szuperkritikus folyadékromatográfia (SFC). Az izobár vagy izomer vegyületet tartalmazó analiteknel az azonosítás megerősítéséhez kötelező a retenció idő elfogadhatósága ( $\pm 0,5\%$  GC és  $\pm 1\%$  LC és SFC esetén).
2. A minimális számú azonosítási pontszám megszerzéséhez maximum három különálló technika kombinálható.
3. A különböző ionizációs módok (pl. elektron ionizáció és kémiai ionizáció) különböző technikáknak tekintendők.

3. táblázat

## Azonosítási pontszám technikánként

Technika	Azonosítási pontszám
Elválasztás (GC, LC, SFC, CE mód)	1
LR-MS ion	1
Prekursorion kiválasztás $\leq \pm 0,5$ D tömegtartományánál	1 (közvetett)
LR-MS <sup>n</sup> termékion	1,5
HR-MS ion	1,5
HR-MS <sup>n</sup> termékion	2,5

4. táblázat

## Példák az azonosítási pontszámokra, az egyes technikákra és azok kombinálására (n = egész szám)

Technika/technikák	Elválasztás	Ionok száma	Azonosítási pontszám
GC-MS (EI vagy CI)	GC	n	1 + n
GC-MS (EI és CI)	GC	2 (EI) + 2 (CI)	1 + 4 = 5
GC-MS (EI vagy CI) 2 származék	GC	2 (A származék) + 2 (B származék)	1 + 4 = 5
LC-MS	LC	n (MS)	1 + n
GC- vagy LC-MS/MS	GC vagy LC	1 prekursor + 2 termék	1 + 1 + 2 × 1,5 = 5
GC- vagy LC-MS/MS	GC vagy LC	2 prekursor + 2 termék	1 + 2 + 2 × 1,5 = 6
GC- vagy LC-MS <sup>3</sup>	GC vagy LC	1 prekursor + 1 MS <sup>2</sup> termék + 1 MS <sup>3</sup> termék	1 + 1 + 1,5 + 1,5 = 5
GC- vagy LC-HRMS	GC vagy LC	n	1 + n × 1,5



GC- vagy LC-HRMS/MS	GC vagy LC	1 prekursor ( $<\pm 0,5$ Da tömegtartomány) + 1 termék	$1 + 1 + 2,5 = 4,5$
GC- vagy LC-HRMS és HRMS/MS	GC vagy LC	1 teljes letapogatású ion + 1 HRMS termékion <sup>a</sup>	$1 + 1,5 + 2,5 = 5$
GC- és LC-MS	GC és LC	2 ion (GCMS) + 1 ion (LCMS)	$1 + 1 + 2 + 1 + 1 = 6$

<sup>a</sup> A prekursorion kiválasztásáért nem szerezhető további azonosítási pontszám, ha ez a prekursorion ugyanaz az ion (vagy addukt vagy izotóp), mint a teljes pásztázáson figyelt HRMS ion.

#### 1.2.5. *Specifikus teljesítménykritériumok az analit tömegspektrometriától eltérő kimutatási technikákkal végzett folyadékkromatográfiás meghatározásához*

Csak az engedélyezett anyagok esetében használhatók az alábbi technikák a tömegspektrometria alapú módszerek alternatívájaként, amennyiben teljesülnek az e technikákra vonatkozó kritériumok:

1. teljes letapogatású diódasoros detektálású spektrofotometria (DAD) HPLC melletti használat esetén;
2. fluoreszcenciás detektálású spektrofotometria (FLD) HPLC melletti használat esetén.

Az UV/VIS detektálás (egyetlen hullámhossz) melletti folyadékkromatográfia önmagában nem alkalmas arra, hogy megerősítő módszerként használják.

##### 1.2.5.1. Teljesítménykritériumok teljes letapogatású diódasoros spektrofotometriához

A kromatográfiás elválasztás 1.2.3. fejezetben foglalt teljesítménykritériumainak teljesülniük kell.

Az UV-spektrum abszorpciós maximumainak ugyanazokon a hullámhosszokon kell jelentkezniük, mint a mátrixban lévő kalibráló standardéinak, a kimutatási rendszer felbontásától függő maximális határon belül. A diódasoros kimutatásnál ez a maximális határ jellemzően  $\pm 2$  nm értéken belül van. Az analit 220 nm feletti spektruma – a két spektrum azon részeit illetően, amelyeknek legalább 10 % a relatív abszorbanciája – nem mutathat szemmel észlelhető különbséget a kalibráló standard spektrumához képest. Ez a kritérium akkor teljesül, amikor – először – ugyanazok a maximumok jelentkeznek és – másodsor – amikor a két spektrum között egy ponton sem figyelhető meg nagyobb különbség, mint a kalibráló standard abszorbanciájának 10 %-a. Számítógéppel segített könyvtári kutatás és megfeleltetés alkalmazása esetén a hatósági mintákból származó spektrometriás adatoknak a kalibráló oldat ugyanezen adataival való összehasonlítása meg kell, hogy haladjon egy kritikus megfeleltetési tényezőt. Ezt a tényezőt a validálási folyamat során kell meghatározni minden egyes analitre vonatkozóan, mégpedig a fenti kritériumoknak megfelelő spektrumok alapján. A mintamátrix és a detektorteljesítmény által a spektrumokban előidézett variabilitást ellenőrizni kell.

##### 1.2.5.2. Teljesítménykritériumok fluoreszcenciás detektálású spektrofotometriához

A kromatográfiás elválasztás 1.2.3. fejezetben foglalt teljesítménykritériumainak teljesülniük kell.

A gerjesztési és emissziós hullámhosszoknak a kromatográfiás körülményekkel kombinált megválasztását úgy kell végezni, hogy a vakminta extraktumokban minimális legyen a zavaró komponensek hatása. A gerjesztési és emissziós hullámhosszok között legalább 50 nanométer távolság legyen.

A kromatogram legközelebbi csúcsmaximumának a kijelölt analit-csúcstól legalább egy teljes csúcshélességgel kell elkülönülnie, az analit-csúcs maximum magasságának 10 %-ánál.

Ez csak a natív fluoreszcenciát mutató molekulákra, valamint a transzformálás vagy derivatizálás után fluoreszcenciát mutató molekulákra érvényes.

## 2. FEJEZET

## VALIDÁLÁS

2.1. **Analitikai módszerekhez meghatározandó teljesítményjellemzők**

A módszer validálásán keresztül azt kell bizonyítani, hogy az analitikai módszer megfelel az adott teljesítményjellemzőkre vonatkozó kritériumoknak. Az eltérő kontrollcélok eltérő módszercsoportokat igényelnek. Az 5. táblázat azt mutatja, hogy az egyes módszertípusoknál milyen teljesítményjellemzőket kell igazolni, minden paraméter további magyarázata e fejezetben található.

## 5. táblázat

**Az analitikai módszerek osztályozása a meghatározandó teljesítményjellemzők szerint**

Módszer	Megerősítés		Szűrés		
	Kvalitatív	Kvantitatív	Kvalitatív	Félkvantitatív	Kvantitatív
Anyagok	A	A, B	A, B	A, B	A, B
1.2. szerinti azonosítás	x	x			
CC $\alpha$	x	x			
CC $\beta$	–		x	x	x
Valódiság		x			x
Precizitás		x		(x)	x
Relatív mátrixhatás/abszolút visszanyerés *		x			x
Szelektivitás/specifititás		x	x	x	x
Stabilitás #		x	x	x	x
Zavartűrés		x	x	x	x

x: A validálással a teljesítményjellemzőkre vonatkozó követelmények teljesülését kell bizonyítani.

x)Félkvantitatív szűrési módszerek esetén nem kell teljesíteni az 1.2.2.2. fejezet szerinti precizitási követelményeket. A hamis megfelelt analitikai eredmények elkerülése érdekében azonban meg kell határozni a precizitást a módszer stabilitásának bizonyításához.

A: tiltott vagy nem engedélyezett anyagok

B: engedélyezett anyagok

# Ha egy mátrixban lévő analitek stabilitási adatai elérhetők a szakirodalomból vagy egy másik laboratóriumtól, ezeket az adatokat nem kell újra meghatározni az érintett laboratóriumnak. Az oldatban lévő analitek elérhető stabilitási adataira való hivatkozás azonban csak azonos feltételek alkalmazása esetén fogadható el.

\* Az MS módszerek tekintetében validálással kell bizonyítani a teljesítményjellemzőkre vonatkozó követelmények teljesülését. A módszer relatív mátrixhatását akkor kell meghatározni, ha annak értékelése nem történt meg a validálási eljárás során. A módszer abszolút visszanyerését akkor kell meghatározni, ha nem kerül sor belső standard vagy mátrix-erősített kalibrálás alkalmazására.

2.2. **Valódiság, ismételhetőség és laboratóriumon belüli reprodukálhatóság**

Ez a fejezet a validálási eljárásokra ad példákat és hivatkozásokat. A módszer teljesítménykritériumoknak való megfelelése egyéb megközelítésekkel is bizonyítható, amennyiben azok ugyanazt az információs szintet és minőséget érik el.

### 2.2.1. Hagyományos validálás

A paraméterek hagyományos módszerekkel történő kiszámítása jó néhány egyedi kísérlet elvégzését igényli. Minden nagyobb változást illetően meg kell határozni minden egyes teljesítményjellemzőt (lásd: 2.4. szakasz). Sokanalites módszerek esetén több analit is elemezhető egyidejűleg, amennyiben sikerült kizárni az esetleg releváns interferenciákat. Több teljesítményjellemző határozható meg hasonló módon. A munkamennyiség minimalizálása érdekében ezért ajánlatos a kísérleteket minél inkább összevonni (pl. ismételhetség és laboratóriumon belüli reprodukálhatóság a specificitással, a vakmintáknak a megerősítési döntési határérték meghatározására szolgáló elemzésével és a specificitás vizsgálatával).

#### 2.2.1.1. Valódiság hiteles anyagminta alapján

Előnyösebb egy analitikai módszer valódiságát hiteles anyagminta (CRM) útján meghatározni. Ennek eljárását az ISO 5725-4:1994 <sup>(2)</sup> írja le.

Erre vonatkozik a következő példa:

1. Végezze el a CRM hat ismétlésének elemzését a módszerre vonatkozó vizsgálati utasítások szerint;
2. Határozza meg az egyes ismétlések mintáiban található analit koncentrációját;
3. Számítsa ki *erre a hat ismétlésre* az átlagot, a szórást és a relatív szórást (%);
4. Számítsa ki a valódiságot úgy, hogy a kimutatott átlagkoncentrációt elosztja a (koncentrációként mért) hitelesített értékkel és megszorozza 100-zal, hogy az eredmény százalékos formájú legyen.

Valódiság (%) = visszanyeréssel korrigált kimutatott átlagkoncentráció) × 100/hitelesített érték

#### 2.2.1.2. Valódiság megerősített minták alapján

Ha nem áll rendelkezésre hiteles anyagminta, a módszer valódiságát kísérletek útján kell meghatározni erősített vakmátrix használatával, legalább az alábbi sémának megfelelően:

1. Az e rendelet hatálybalépése óta validált módszerek esetében válasszon vakanyagot és erősítse meg az alábbi koncentrációszinteken:
  - a) az RPA 0,5-szöröse <sup>(3)</sup>, 1,0-szorosa és 1,5-szöröse; vagy
  - b) az MRL vagy ML 0,1-szerese <sup>(4)</sup>, 1,0-szorosa és 1,5-szöröse engedélyezett anyagok esetén; vagy
  - c) az LCL 1,0-szorosa, 2,0-szorosa és 3,0-szorosa nem engedélyezett anyagok esetén (amelyekhez nincs megállapítva RPA).
2. Az elemzést minden szinten hat ismétléssel kell végezni.
3. Végezze el a minták elemzését.
4. Számítsa ki az egyes mintákban kimutatott koncentrációt.
5. Az alábbi egyenlet segítségével számítsa ki minden mintához a valódiságot, majd a hat eredményhez minden koncentrációszinten számítsa ki az átlagvalódiságot és a relatív szórást.

Valódiság (%) = visszanyeréssel korrigált kimutatott átlagkoncentráció) × 100/erősítési szint

Az e rendelet hatálybalépése előtt validált engedélyezett anyagokra vonatkozó módszereknél elegendő meghatározni a módszer valódiságát 6 erősített alikvot használatával, az MRL vagy ML 0,5-szörösét, 1,0-szorosát és 1,5-szörösét kitevő koncentráció mellett.

<sup>(2)</sup> ISO 5725-4:2020 Mérési módszerek és eredmények pontossága (valódiság és precizitás) – 4. rész: Alapmódszerek egy mértékadó mérési módszer valódiságának meghatározására (3. szakasz).

<sup>(3)</sup> Amennyiben egy nem engedélyezett gyógyszerhatóanyag validálásához az RPA 0,5-szörösét kitevő koncentráció észszerűen nem érhető el, az RPA 0,5-szörösét kitevő koncentráció helyettesíthető az RPA 0,5-szöröse és 1,0-szorosa közötti legalacsonyabb koncentrációval, amely észszerűen elérhető.

<sup>(4)</sup> Amennyiben egy konkrét gyógyszerhatóanyag validálásához az MRL 0,1-szeresét kitevő koncentráció észszerűen nem érhető el, az MRL 0,1-szeresét kitevő koncentráció helyettesíthető az MRL 0,1-szerese és 0,5-szöröse közötti legalacsonyabb koncentrációval, amely észszerűen elérhető.

### 2.2.1.3. Ismételhetség

1. Az e rendelet hatálybalépése óta validált módszerek esetében ugyanazon faj azonos vakmátrixaiból kell mintacsoportot készíteni. Ezeket az analittal kell megerősíteni az alábbiaknak megfelelő koncentrációk eléréséhez:
  - a) az RPA 0,5-szöröse <sup>(5)</sup>, 1,0-szorosa és 1,5-szöröse, vagy
  - b) az MRL vagy ML 0,1-szerese <sup>(6)</sup>, 1,0-szorosa és 1,5-szöröse engedélyezett anyagok esetén, vagy
  - c) az LCL 1,0-szorosa, 2,0-szorosa és 3,0-szorosa nem engedélyezett vagy tiltott anyagok esetén, ha nincs RPA.
2. Az elemzést minden szinten legalább hat ismétléssel kell végezni.
3. Végezze el a minták elemzését.
4. Számítsa ki az egyes mintákban kimutatott koncentrációt.
5. Számítsa ki a megerősített minták átlagkoncentrációját, szórását és relatív szórását (%).
6. Legalább két másik alkalommal ismétlje meg a fenti lépéseket.
7. Számítsa ki a megerősített minták átlagkoncentrációját, szórását (az egyes alkalmak négyzetre emelésével kapott szórás átlagolásával és abból négyzetgyök vonásával) és relatív szórását.

Az e rendelet hatálybalépése előtt validált engedélyezett anyagokra vonatkozó módszereknél elegendő meghatározni az ismételhetséget a megerősített mátrixok használatával, az MRL vagy ML 0,5-szörösét, 1,0-szorosát és 1,5-szörösét kitevő koncentráció mellett.

Az ismételhetség kiszámítása az ISO 5725-2:2019 <sup>(7)</sup> szerint is elvégezhető.

### 2.2.1.4. Laboratóriumon belüli reprodukálhatóság

1. Az e rendelet hatálybalépése után végzett validálásoknál az alábbiaknak megfelelő koncentrációk eléréséhez analit(ok) útján megerősített meghatározott vizsgálati anyagból (azonos vagy különböző mátrixokból) kell mintacsoportot készíteni:
  - a) az RPA 0,5-szöröse<sup>(5)</sup>, 1,0-szorosa és 1,5-szöröse, vagy
  - b) az MRL vagy ML 0,1-szerese<sup>(6)</sup>, 1,0-szorosa és 1,5-szöröse engedélyezett anyagok esetén, vagy
  - c) az LCL 1,0-szorosa, 2,0-szorosa és 3,0-szorosa nem engedélyezett vagy tiltott anyagok esetén, ha nincs RPA.
2. Az elemzést minden koncentrációsinten a vakanyag legalább hat ismétlésével kell végezni.
3. Végezze el a minták elemzését.
4. Számítsa ki az egyes mintákban kimutatott koncentrációt.

<sup>(5)</sup> Amennyiben egy nem engedélyezett gyógyszerhatóanyag validálásához az RPA 0,5-szörösét kitevő koncentráció észszerűen nem érhető el, az RPA 0,5-szörösét kitevő koncentráció helyettesíthető az RPA 0,5-szöröse és 1,0-szorosa közötti legalacsonyabb koncentrációval, amely észszerűen elérhető.

<sup>(6)</sup> Amennyiben egy konkrét gyógyszerhatóanyag validálásához az MRL 0,1-szeresét kitevő koncentráció észszerűen nem érhető el, az MRL 0,1-szeresét kitevő koncentráció helyettesíthető az MRL 0,1-szerese és 0,5-szöröse közötti legalacsonyabb koncentrációval, amely észszerűen elérhető.

<sup>(7)</sup> ISO 5725-2:2019 Mérés módszerek és eredmények pontossága (valódiság és precizitás) – 2. rész: Alapmódszer egy mértékadó mérési módszer ismételhetségének és reprodukálhatóságának meghatározására (3. szakasz).

5. Legalább két másik alkalommal ismételje meg a fenti lépéseket, lehetőség szerint más vakanyag tételekkel, más vizsgáló személyekkel és a lehető legtöbb más környezeti körülmény között, pl. más reagens- és oldószer-tételek, más szobahőmérsékletek, más műszerek vagy egyéb módosított paraméterek alkalmazásával.
6. Határozza meg a megerősített minták átlagkoncentrációját, szórását és relatív szórását (%).

Az e rendelet hatálybalépése előtt validált engedélyezett anyagokra vonatkozó módszereknél elegendő meghatározni a laboratóriumon belüli reprodukálhatóságot a megerősített mátrixok használatával, az MRL vagy ML 0,5-szörösét, 1,0-szörösét és 1,5-szörösét kitevő koncentráció mellett.

A laboratóriumon belüli reprodukálhatóság/közbenső precizitás kiszámítása az ISO 5725-2:2019, ISO 11843-1:1997 <sup>(8)</sup>, Codex CAC/GL 59-2006 <sup>(9)</sup> szerint is elvégezhető.

### 2.2.2. Validálás alternatív modellek szerint

A paraméterek alternatív modellekkel összhangban történő kiszámítása egy kísérleti terv elvégzését igényli. A vizsgálat tárgyát képező különböző fajok és különböző faktorok számától függően kísérleti tervet kell összeállítani. A teljes validálási eljárás első lépéseként tehát mérlegelni kell a jövőben a laboratóriumban elemzésre kerülő mintapopulációkat azon legfontosabb fajok és tényezők meghatározása érdekében, amelyek befolyásolhatják a mérési eredményeket. A faktoriális megközelítéssel kiértékelhető az adott laboratóriumban sokféle vizsgálati körülmény – például más elemzők, más műszerek, más reagenstételek, más mátrixok, más vizsgálati időtartamok és más vizsgálati hőmérsékletek – mellett kapott vizsgálati eredmények mérési bizonytalansága. Ezt követően a koncentrációtartományt célhoz szabottan kell megválasztani, engedélyezett anyagoknál az MRL vagy ML szerint, tiltott vagy nem engedélyezett anyagoknál pedig az RPA vagy LCL szerint.

A faktoriális megközelítés célja a kiválasztott faktorok egyidejű ellenőrzött variációjával megbízható precizitási adatokat és mérési adatokat biztosítani. Lehetővé teszi a faktoriális hatások és véletlenszerű hatások együttes hatásának értékelését. A kísérleti kialakítás lehetővé teszi továbbá az analitikai módszer zavartűrésének <sup>(10)</sup> vizsgálatát és a házon belüli reprodukálhatóság mátrixok közötti szórásának meghatározását.

Az alábbiakban egy ortogonális kísérleti tervet alkalmazó alternatív megközelítés példája szerepel.

Legfeljebb hét faktor (zajfaktor) vizsgálható. A vizsgálat úgy van kialakítva, hogy a precízió, valódiság (megerősített minták alapján), érzékenység, mérési bizonytalanság és kritikus koncentrációk a kísérleti terv végrehajtásával egyidejűleg határozhatók meg.

6. táblázat

### Egy validálási vizsgálat keretén belül nyolc sorozat (faktorszintű kombináció), 7 faktor és két változó (A/B) alkalmazásával végzett ortogonális kísérleti terv példája

Faktor	I	II	III	IV	V	VI	VII
01 sorozat	A	A	A	A	A	A	A
02 sorozat	A	A	B	A	B	B	B
03 sorozat	A	B	A	B	A	B	B
04 sorozat	A	B	B	B	B	A	A

<sup>(8)</sup> ISO 11843-1:1997 Kimutatási képesség – 1. rész: Kifejezések és fogalommeghatározások.

<sup>(9)</sup> Codex Alimentarius Bizottság, ENSZ Élelmezési és Mezőgazdasági Szervezet, Világszervezet, Az eredmények bizonytalansági becslésére vonatkozó iránymutatások (CAC/GL 59-2006).

<sup>(10)</sup> A mintaanyagok, analitik, tárolási körülmények, környezeti és/vagy mintakészítési viszonyok jelenthetik a kísérleti körülményekben bekövetkező hivatkozott változásokat. A gyakorlatban ingadozásnak kitett összes kísérleti körülmény (pl. a reagensek stabilitása, a minta összetétele, pH, hőmérséklet) esetében jelezni kell mindazokat az eltéréseket, amelyek befolyásolhatják az elemzési eredményt.

05 sorozat	B	A	A	B	B	A	B
06 sorozat	B	A	B	B	A	B	A
07 sorozat	B	B	A	A	B	B	A
08 sorozat	B	B	B	A	A	A	B

A módszer jellemzőinek kiszámítását Jülicher et al. <sup>(11)</sup> leírása szerint kell végezni.

### 2.2.3. Egyéb validálási megközelítések

A módszer teljesítményjellemzőkre vonatkozó teljesítménykritériumoknak való megfelelése egyéb megközelítésekkel is bizonyítható, amennyiben azok ugyanazt az információs szintet és minőséget érik el. Validálás végzése történhet a Codex Alimentarius, az ISO vagy az IUPAC <sup>(12)</sup> által megállapított körvizsgálat lefolytatásával vagy olyan alternatív módszerek szerint is, mint az egylaboros vizsgálatok vagy a házon belüli validálás <sup>(13)</sup>. Alternatív validálási eljárások alkalmazása esetén az alapmodellt és stratégiát – a vonatkozó feltételekkel, feltételezésekkel és formulákkal együtt – rögzíteni kell a validálási protokollban, vagy legalább hivatkozni kell azok rendelkezésre állására.

### 2.3. Szelektivitás/specifitás

Az analit és a vele szoros rokonságot mutató anyagok közötti különbségtétel képességét a lehető legnagyobb mértékben meg kell határozni. Meg kell határozni a kérdéses maradvány, a mátrixvegyületek vagy bármely más, potenciálisan zavaró anyag homológjainak, izomerjeinek, bomlástermékeinek, endogén anyagainak, analógjainak és metabolitjainak interferenciáját, és az azonosított interferenciák elkerülése érdekében szükség esetén módosítani kell a módszert. A módszer specificitásának meghatározásához az alábbi megközelítés alkalmazandó:

1. Válasszon ki egy sor kémiai rokon vegyületet vagy a kérdéses vegyülettel valószínűleg együtt előforduló olyan egyéb anyagokat, amelyek jelen lehetnek a mintákban, és ellenőrizze, hogy azok zavarhatják-e a célzott analit(ok) elemzését.
2. Elemezzen megfelelő számú reprezentatív vakmintát pl. különböző tételeket vagy sok különböző állatfajt (n  $\geq$  20) és ellenőrizze a jelek, csúcsok vagy ionnyomok interferenciáit a kérdéses tartományban, ahol a célzott analit elúciója várható.
3. Erősítse meg a reprezentatív vakmintákat a vonatkozó koncentrációnál olyan anyagokkal, amelyek várhatóan interferálnak az analit azonosításával és/vagy számszerűsítésével, és vizsgálja meg, hogy a hozzáadott anyag:
  - a) vezethet-e hamis azonosításhoz;
  - b) akadályozza-e a célzott analit azonosítását;
  - c) jelentősen befolyásolja-e a számszerűsítést.

### 2.4. Zavartűrés

Az analitikai módszer folyamatos teljesítményét különböző kísérleti körülmények között kell tesztelni, ideértve például a különböző mintavételi körülményeket és a rutinvizsgálatok során lehetséges kisebb változásokat. A módszer zavartűrésének tesztelésekor a kísérleti körülmények kisebb változásaira van szükség. E változások jelentőségét kell kiértékelni. Minden teljesítményjellemzőt azon kisebb változásokra kell meghatározni, amelyek kimutatottan jelentős hatást gyakorolnak a vizsgálati módszer teljesítményére.

<sup>(11)</sup> Jülicher, B., Gowik, P. and Uhlig, S. (1998) Assessment of detection methods in trace analysis by means of a statistically based in-house validation concept (Nyomelezési kimutatási módszerek kiértékelése egy statisztikai alapú házon belüli validálási koncepció útján). *Analyst*, 120, 173.

<sup>(12)</sup> IUPAC (1995), Protocol for the design, conduct and interpretation of method-performance studies (Protokoll a módszer teljesítményvizsgálatok tervezéséhez, lefolytatásához és értelmezéséhez), *Pure & Applied Chem*, 67, 331.

<sup>(13)</sup> Gowik, P., Jülicher, B. and Uhlig, S. (1998) Multi-residue method for non-steroidal anti-inflammatory drugs in plasma using high performance liquid chromatography-photodiode-array detection (Fotodiódásoros kimutatást alkalmazó nagy teljesítményű folyadékromatográfiával végzett multi-szermaradék módszer plazmában előforduló nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerekhez). Method description and comprehensive in-house validation (Módszerleírás és átfogó házon belüli validálás). *J. Chromatogr.*, 716, 221.

## 2.5. Stabilitás

Meg kell határozni a kalibráló standard, mátrix-illesztett standard és/vagy mátrix-erősített standard és a mintában lévő analit vagy mátrixkomponensek tárolás vagy elemzés alatti stabilitását, mivel az instabilitás befolyásolhatja a vizsgálati eredmény alakulását.

Az analit különböző tárolási körülmények közötti stabilitása rendszerint jól jellemzett. A standardok és minták tárolási körülményeinek a szokásos laboratóriumi akkreditációs és minőségellenőrzési rendszer részét képező figyelemmel kísérése biztosíthatja a szükséges információkat. Ha egy mátrixban lévő analitek stabilitási adatai elérhető (pl. uniós referencialaboratóriumok információi, közzétett adatok stb. alapján), ezen adatokat nem kell meghatározni minden egyes laboratóriumnak. Az oldatban és mátrixban lévő analitek elérhető stabilitási adataira való hivatkozás azonban csak azonos feltételek alkalmazása esetén fogadható el.

Az alábbi megközelítések alkalmazandók, ha a szükséges stabilitási adatok nem érhetőek el.

### 2.5.1. Oldatban lévő analit stabilitásának meghatározása

- Készítsen az analit(ek)ből friss törzsoldatokat és a vizsgálati utasítások szerint végezzen hígítást, hogy minden kiválasztott koncentrációból elegendő alikvot (pl. 40) álljon rendelkezésre. Az alábbiakból kell mintákat készíteni:
  - Az erősítéshez használt analitoldatok;
  - A végső elemzéshez használt analitoldatok;
  - Bármely egyéb szükséges oldat (pl. derivatizált standardok).
- A vizsgálati utasítások szerint mérje meg az analit-tartalmat a frissen készített oldatban.
- Öntsön megfelelő mennyiségeket alkalmas tárolóedényekbe, majd címkézzé fel és tárolja azokat a 7. táblázatban foglalt séma fény- és hőviszonyai szerint. Az alkalmazott analitikai gyakorlat alapján kell megválasztani a tárolási időt, ami ideális esetben addig tart amíg az azonosítás és/vagy számszerűsítés során nem észlelhetők az első bomlási jelek. Ha a stabilitási vizsgálat során nem észlelhető bomlás, a stabilitási vizsgálat tárolási ideje egyezzen meg az oldat maximális tárolási időtartamával.
- Az alábbi képlettel számítsa ki az egyes alikvotokban található analit(ok) koncentrációját a frissen készített oldatban lévő analit koncentrációjához viszonyítva:

$$\text{Fennmaradó analit (\%)} = C_i \times 100 / C_{\text{friss}}$$

$C_i$  = az  $i$  időpontbeli koncentráció

$C_{\text{friss}}$  = a friss oldat koncentrációja

A tárolt öt párhuzamos oldat középértéke legfeljebb 15 %-kal térhet el a frissen készített öt párhuzamos oldat középértékétől. A frissen készített öt párhuzamos oldat középértékét kell alapul venni a százalékos eltérés kiszámításához.

#### 7. táblázat

#### Séma az oldatban lévő analit stabilitásának meghatározásához

	-20 °C	+4 °C	+20 °C
Sötét	10 alikvot	10 alikvot	10 alikvot
Világos			10 alikvot

### 2.5.2. Mátrixban lévő analit(ok) stabilitásának meghatározása

- Lehetőség szerint már előfordult mintákat kell használni. Ha nem áll rendelkezésre már előfordult mátrix, akkor analittal erősített vakmátrix használandó.

2. Ha rendelkezésre áll már előfordult mátrix, akkor az mátrixban levő koncentrációt addig kell megállapítani, amíg a mátrix friss. A már előfordult homogenizált mátrix további alikvotjait tárolja mínusz 20 °C-os vagy szükség szerint alacsonyabb hőmérsékleten és addig határozza meg az analit koncentrációit, amíg a minta a laboratóriumban marad.
3. Ha nem áll rendelkezésre már előfordult mátrix, akkor vegyen egy kis vakmátrixot, majd homogenizálja azt. Ossa fel az mátrixot öt alikvotra. Erősítse meg mindegyik alikvotot az analittal, amit lehetőség szerint kis mennyiségű vizes oldatban kell elkészíteni. Egy alikvot esetében azonnal végezze el az elemzést. A fennmaradó alikvotokat tárolja legalább mínusz 20 °C-os vagy szükség szerint alacsonyabb hőmérsékleten és az alkalmazott analitikai módszerek alapján elemezze azokat rövid, közepesen hosszú és hosszú tárolás után.
4. Jegyezze fel az elfogadható maximális tárolási időt és az optimális tárolási körülményeket.

A tárolt öt párhuzamos oldat középértéke legfeljebb a módszer laboratóriumon belüli reprodukálhatóságával térhet el a frissen készített öt párhuzamos oldat középértékétől. A frissen készített öt párhuzamos oldat középértékét kell alapul venni a százalékos eltérés kiszámításához.

## 2.6. Megerősítési döntési határérték (CCa)

A megerősítő módszerekhez szükség van a CCa meghatározására. A CCa megállapítását az azonosítás vagy az azonosítás plusz számszerűsítés 1. fejezetben foglalt „Teljesítménykritériumok és egyéb követelmények analitikai módszerekhez” követelményeinek megfelelő körülmények között kell végezni.

A minták megfelelőségének ellenőrzéséhez a kombinált standard mérési bizonytalanságát már figyelembe vették a CCa értékénél (megerősítési döntési határérték).

1. A nem engedélyezett vagy tiltott gyógyszerhatóanyagoknál a CCa számítása a következő:

- a) 1. módszer: az ISO 11843-1:1997<sup>(14)</sup> szerinti kalibráló görbe eljárással (itteni hivatkozása a nettó állapotváltozó kritikus értéke). Ebben az esetben vakanyagot kell használni, amely ekvidisztáns osztásokban van megerősítve az RPA vagy LCL értékén és a felett. Végezze el a minták elemzését. Az azonosítás után lehetőség szerint ábrázolja grafikusan a jel görbét vagy az újrászámított koncentrációt a hozzáadott koncentrációval szemben. Az y-metszékhez tartozó koncentráció plusz a metszék laboratóriumon belüli reprodukálhatósága szórásának 2,33-szorosa adja a döntési határértéket. E módszer csak kvantitatív próbákra érvényes. Az e megközelítéssel kapott döntési határértékeket a kalkulált döntési határértéknél megerősített vakmátrix elemzésével kell ellenőrizni.
- b) 2. módszer: mátrixonként legalább 20 reprezentatív vakanyag elemzésével annak érdekében, hogy kiszámítható legyen a jel/zaj viszony az analit várható időablakánál. Döntési határértékként a jel/zaj viszony háromszorosa használható. Ez kvantitatív és kvalitatív próbákra érvényes. Az e megközelítéssel kapott döntési határértékeket a kalkulált döntési határértéknél megerősített vakmátrix elemzésével kell ellenőrizni.
- c) 3. módszer:  $CCa = LCL + k$  (egyoldalú, 99 %)  $\times$  (kombinált) standard mérési bizonytalanság LCL értékénél

A nem engedélyezett vagy tiltott gyógyszerhatóanyagoknál, a validálási kísérlettől (és annak adott szabadságfokától) függően, észszerűen alkalmazható a t-eloszlás vagy – a Gauss-eloszlás (egyoldalú,  $n=\infty$ ) alapul vétele esetén – 2,33 értékű k-faktor alkalmazandó.

A laboratóriumon belüli reprodukálhatóság és a valóság alkalmas a (kombinált) standard mérési bizonytalanság meghatározására, ha annál minden releváns befolyásoló faktort figyelembe vesznek.

Az e rendelet hatálybalépése előtt validált módszerek esetében csak 2026. január 1-jéig használható a CCa számítás 2. módszere. Az e rendelet hatálybalépése után validált módszerek esetében csak az 1. vagy 3. módszer használható.

<sup>(14)</sup> ISO 11843-1:1997 Kimutatási képesség – 1. rész: Kifejezések és fogalom meghatározások.



2. Az engedélyezett anyagoknál a CC $\alpha$  számítása a következő:

- a) Mátrix/fajkombinációkban lévő engedélyezett anyagok esetén, amelyekhez nincs rögzítve MRL vagy ML:
- i. 1. módszer: az ISO 11843-1:1997 szerinti kalibráló görbe eljárással (itteni hivatkozása a nettó állapotváltozó kritikus értéke). Ebben az esetben vakanyagot kell használni, amely ekvidisztáns osztásokban van megerősítve az MRL vagy ML értékén és a felett. Végezze el a minták elemzését. Az azonosítás után lehetőség szerint ábrázolja grafikusán a jel görbét vagy az újraszámított koncentrációt a hozzáadott koncentrációval szemben. Az MRL vagy ML értékhez tartozó koncentráció plusz a laboratóriumon belüli reprodukálhatóság megengedett határérték melletti szórásának 1,64-szorosa adja a döntési határértéket ( $\alpha = 5\%$ ).
  - ii. 2. módszer:  $CC\alpha = MRL$  (vagy ML) +  $k$  (egyoldalú, 95 %)  $\times$  (kombinált) standard mérési bizonytalanság MRL vagy ML értéknél.

Az engedélyezett anyagoknál, a validálási kísérlettől (és annak adott szabadságfokától) függően, észszerűen alkalmazható a t-eloszlás vagy – a Gauss-eloszlás (egyoldalú,  $n=\infty$ ) alapul vétele esetén – 1,64 értékű  $k$ -faktor alkalmazandó.

A laboratóriumon belüli reprodukálhatóság és a valódiság alkalmas a (kombinált) standard mérési bizonytalanság meghatározására, ha annál minden releváns befolyásoló faktort figyelembe vesznek.

Azon gyógyszerhatóanyagok esetében, amelyeknél MRL van megállapítva a különböző anyagok összegéhez, a mintában lévő legmagasabb koncentrációjú anyag CC $\alpha$  értékét kell alkalmazni a mért mintában lévő anyagok összegének felmérési CC $\alpha$  értékeként.

- b) Mátrix/fajkombinációkban lévő engedélyezett anyagok esetén, amelyekhez nincs rögzítve MRL, nem fordulhat elő maradékanyag, hacsak nem történt meg a 2001/82/EK irányelv 11. cikke szerinti engedélyezett kezelés. Engedélyezett anyagok esetén, amelyekhez nincs rögzítve MRL, a Bizottság (EU) 2018/470 végrehajtási rendelete<sup>(15)</sup> alapján megállapított lépcsőzetes MRL alkalmazandó a CC $\alpha$  számításához. A fenti bekezdés szerinti 1. vagy 2. módszer alkalmazandó, de az „MRL” jelentése „a lépcsőzetes MRL 0,5-szöröse, a lépcsőzetes MRL 0,1-szeresét célozva, amennyiben észszerűen megvalósítható”.

## 2.7. Kimutatási képesség szűréshez (CC $\beta$ )

A szűrés módszerekhez szükség van a CC $\beta$  meghatározására. A CC $\beta$  megállapítását az e melléklet 1. fejezetében foglalt „Teljesítménykritériumok és egyéb követelmények analitikai módszerekhez” alapján és az 5. táblázatban foglalt követelmények szerint kell végezni. A szűrés módszerekhez azonban nem kell alkalmazni az azonosítás összes követelményét (vö. 1.2.3., 1.2.4., 1.2.5.).

1. A nem engedélyezett vagy tiltott gyógyszerhatóanyagoknál maximum 5 %  $\beta$  hiba biztosítandó. A CC $\beta$  számítása a következők szerint történik:
  - a) 1. módszer: Az ISO 11843-1:1997 szerinti kalibráló görbe eljárás (itteni hivatkozása a nettó állapotváltozó minimálisan kimutatható értéke). Ebben az esetben reprezentatív vakanyagot kell használni, amely ekvidisztáns osztásokban van megerősítve az RPA értékén és az alatt vagy – RPA hiányában – az STC körüli értéken. Végezze el a minták elemzését. Ábrázolja grafikusán a jel görbét a hozzáadott koncentrációval szemben. Az STC értékhez tartozó koncentráció plusz az STC értéknél mért átlagtartalom laboratóriumon belüli reprodukálhatósága szórásának 1,64-szerese adja a kimutatási képességet. A legalacsonyabb erősítési szinttől jóval elmaradó (a legalacsonyabb erősítési szintnél 50 %-kal kisebb) extrapolálást kísérleti adatokkal kell megerősíteni a validálási lépésnél.
  - b) 2. módszer: Megerősített vakanyag vizsgálata az STC szerinti és a feletti koncentrációszinteken. A meghatározás megbízható alapjának biztosításához minden koncentrációszinthez 20 megerősített vakanyagot kell elemezni. Az a koncentrációszint jelenti a módszer kimutatási képességét, ahol legfeljebb csupán 5 % hamis megfelelt eredmények maradnak.
  - c) 3. módszer:  $CC\beta = STC + k$  (egyoldalú, 95 %)  $\times$  (kombinált) standard mérési bizonytalanság STC értéknél vagy a felett.

<sup>(15)</sup> A Bizottság (EU) 2018/470 végrehajtási rendelete (2018. március 21.) a 2001/82/EK irányelv 11. cikkének rendelkezései szerint az EU-ban kezelt állatokból származó élelmiszerek ellenőrzése céljára alkalmazandó maradékanyag-határértékekre vonatkozó részletes szabályokról (HL L 79., 2018.3.22., 16. o.).

A nem engedélyezett vagy tiltott gyógyszerhatóanyagoknál, a validálási kísérlettől (és annak adott szabadságfokától) függően, észszerűen alkalmazható a t-eloszlás vagy – a Gauss-eloszlás (egyoldalú,  $n=\infty$ ) alapul vétele esetén – 1,64 értékű k-faktor alkalmazandó.

A laboratóriumon belüli reprodukálhatóság és a valódiság alkalmas a (kombinált) standard mérési bizonytalanság meghatározására, ha annál minden releváns befolyásoló faktort figyelembe vesznek.

2. Az engedélyezett anyagoknál maximum 5 %  $\beta$  hiba biztosítandó. A  $CC\beta$  számítása a következők szerint történik:

a) 1. módszer: az ISO 11843-1:1997 szerinti kalibráló görbe eljárással (itteni hivatkozása a nettó állapotváltozó minimálisan kimutatható értéke). Ebben az esetben reprezentatív vakanyagot kell használni, amely ekvidisztáns osztásokban van megerősítve a megengedett határértéken és az alatt, az STC értékről indulva. Végezze el a minták elemzését és az analit(ek) azonosítását. Számítsa ki az STC értéknél mért átlagtartalom szórását.

Az STC értékhez tartozó koncentráció plusz az STC értéknél mért átlagtartalom laboratóriumon belüli reprodukálhatósága szórásának 1,64-szerese adja a kimutatási képességet.

b) 2. módszer: megerősített vakanyag vizsgálatával a megengedett határérték alatti koncentrációszinteken. A meghatározás megbízható alapjának biztosításához minden koncentrációszinthez 20 megerősített vakanyagot kell elemezni. Az a koncentrációszint jelenti a módszer kimutatási képességét, ahol legfeljebb csupán 5 % hamis megfelelt eredmények maradnak.

c) 3. módszer:  $CC\beta = STC + k$  (egyoldalú, 95 %)  $\times$  (kombinált) standard mérési bizonytalanság STC értéknél vagy a felett.

Az engedélyezett anyagoknál, a validálási kísérlettől (és annak adott szabadságfokától) függően, észszerűen alkalmazható a t-eloszlás vagy – a Gauss-eloszlás (egyoldalú,  $n=\infty$ ) alapul vétele esetén – 1,64 értékű k-faktor alkalmazandó (lépcsőzetes alkalmazás vagy szokásos MRL alkalmazás esetén).

A laboratóriumon belüli reprodukálhatóság és a valódiság alkalmas a (kombinált) standard mérési bizonytalanság meghatározására, ha annál minden releváns befolyásoló faktort figyelembe vesznek.

Azon gyógyszerhatóanyagok esetében, amelyeknél MRL van megállapítva a különböző anyagok összegéhez, a mintában lévő legmagasabb koncentrációjú anyag  $CC\beta$  értékét kell alkalmazni a mért mintában lévő anyagok összegének felmérési  $CC\beta$  értékeként.

## 2.8. Kalibráló görbék

Ha kalibráló görbékkel történik a számszerűsítés:

1. lehetőség szerint legalább öt ekvidisztáns szintet (a nulla szintet is ideértve) kell használni a görbe felépítéséhez;
2. le kell írni a görbe munkatartományát;
3. le kell írni a görbe matematikai képletét és az adatok görbéhez illeszkedési jóságát ( $R^2$  determinációs együttható);
4. le kell írni a görbeparaméterek elfogadhatósági tartományait.

Standard oldaton, mátrix-illesztett standardokon vagy mátrix-erősített standardokon alapuló kalibráló görbéknel jelezni kell a kalibráló görbe paramétereinek elfogadhatósági tartományait, amelyek sorozatonként változhatnak.

## 2.9. Abszolút visszanyerés

A módszer abszolút visszanyerését akkor kell meghatározni, ha nem kerül sor belső standard vagy mátrix-erősített kalibrálás alkalmazására.

Fix korrekciós tényező alkalmazható, ha teljesülnek az 1. táblázat szerinti valódisági követelmények. Egyéb esetben az adott tételre kapott visszanyerési tényező alkalmazandó. A visszanyerési korrekciós tényező helyett a standard hozzáadás <sup>(16)</sup> eljárása vagy belső standard is alkalmazható.

Az abszolút visszanyerést a mátrix legalább hat reprezentatív tételére ki kell számítani.

Az extrakció előtt egy alikvot vakmátrixot meg kell erősíteni az analittal, a minta elkészítése után pedig egy második alikvot vakmátrixot kell megerősíteni a releváns koncentrációsinten, majd meg kell határozni az analit koncentrációját.

A visszanyerés számítása a következők szerint történik:

$$\text{Visszanyerés (analit)} = (\text{mátrix-erősített standard})/(\text{mátrix-illesztett standard}) \times 100$$

### 2.10. Relatív mátrixhatások

A relatív mátrixhatást minden esetben meg kell határozni. Ez a validálás részeként vagy külön kísérletekben végezhető. A relatív mátrixhatás számítását a mátrixok/fajok legalább 20 különböző vaktételére kell elvégezni a módszer hatókörétől pl. a bevonandó különböző fajoktól függően.

Az extrakció után a vakmátrixot meg kell erősíteni az analittal az RPA, MRL vagy ML értékén, és az analit tiszta oldatával együtt kell elemezni.

A relatív mátrixhatás vagy mátrixfaktor (MF) számítása a következők szerint történik:

$$\text{MF (standard)} = \frac{\text{peak area of MMS standard}}{\text{peak area of solution standard}}$$

$$\text{MF (IS)} = \frac{\text{peak area of MMSIS}}{\text{peak area of solutionIS}}$$

$$\text{MF (IS-re normalizált standard)} = \frac{\text{MF (standard)}}{\text{MF (IS)}}$$

IS: belső standard

MMS: mátrix-illesztett standard

Az MF (IS-re normalizált standard) esetén a relatív szórás legfeljebb 20 % lehet.

## 3. FEJEZET

### RUTINELEMZÉS ALATTI MINŐSÉG-ELLENŐRZÉS – A MÓDSZER TELJESÍTMÉNYÉNEK FOLYAMATOS ELLENŐRZÉSE

Az ISO/IEC 17025:2017 <sup>(17)</sup> 7.7. fejezete szerinti analitikai eredmények minőségének biztosítására vonatkozó követelményeknek teljesülniük kell.

Rutinelemzés során a hiteles anyagminták (CRM-ek) elemzése jelenti a megfelelő opciót a módszer teljesítményének bizonyításához. Mivel az adott analiteket a szükséges koncentrációsinten tartalmazó CRM-ek ritkán állnak rendelkezésre, helyettük olyan referenciaanyagok is használhatók, amelyeket uniós referencialaboratóriumok vagy ISO/IEC 17043:2010 <sup>(18)</sup> akkreditációval rendelkező laboratóriumok biztosítanak és jellemeznek. További lehetőségként rendszeresen ellenőrzött házon belüli referenciaanyagok is alkalmazhatók.

A módszer teljesítményének rutinelemzés alatti folyamatos ellenőrzését a szűrési lépés és a megerősítő lépés során kell végrehajtani.

<sup>(16)</sup> A hozzáadott standard analit mennyisége a mintában lévő analit becsült mennyiségének kétszerese-ötszöröse lehet. Az eljárás célja a mintában levő analit-tartalom meghatározása, figyelembe véve az analitikai eljárás visszanyerését.

<sup>(17)</sup> ISO/IEC 17025: 2017 Vizsgáló- és kalibrálólaboratóriumok felkészültségének általános követelményei (7.7. fejezet).

<sup>(18)</sup> ISO/IEC 17043:2010 Megfelelőségértékelés – Jártassági vizsgálatok általános követelményei.

#### 1. A szűrési lépéshez:

Az elvégzett elemzések minden sorozata (tétele) esetében a következő minőségellenőrzési mintákat kell egyidejűleg elemezni:

- a) kontrollminta a műszer rendszeralkalmasságához, ideális esetben módszerspecifikus;
- b) az STC értékéhez közeli és ideális esetben a  $CC\beta$  értéke szerinti koncentrációnál megerősített minőségellenőrzési minták az engedélyezett gyógyszerhatóanyagok, valamint a tiltott vagy nem engedélyezett anyagok szűréséhez;
- c) megfelelő kontrollminták (vakminták) és adott esetben vakreagensek.

#### 2. A megerősítő lépéshez:

Az elvégzett elemzések minden sorozata (tétele) esetében a következő minőségellenőrzési mintákat kell egyidejűleg elemezni:

- a) kontrollminta a műszer rendszeralkalmasságához, ideális esetben módszerspecifikus;
- b) engedélyezett gyógyszerhatóanyagoknál az MRL vagy ML értékéhez közeli, illetve tiltott vagy nem engedélyezett anyagoknál az RPA vagy LCL értékéhez közeli koncentrációnál megerősített minőségellenőrzési minták (nem-megfelelt kontrollminták);
- c) megfelelő kontrollminták (vakminták) és adott esetben vakreagensek.

Az alábbi sorrend ajánlott a minőségellenőrzési mintákhoz: kontrollminta a műszer rendszeralkalmasságához, megfelelő kontrollminta, megerősítendő minta/minták, megerősítendő kontrollminta ismét, majd megerősített minőségellenőrzési minta (nem-megfelelt kontrollminta).

A kvantitatív módszereknél a hatósági minták minden tétele esetében a fenti minták előtt vagy után el kell végezni a kalibráló görbe elemzését és mérését.

Amennyiben megvalósítható, a nem-megfelelt kontrollmintákban lévő összes célzott analit (megerősített mintákon alapuló) valódiságát minőségellenőrzési grafikonok útján kell értékelni az ISO/IEC 17025:2017 7.7. fejezete szerint. Ha ez aránytalanul nagy számú valódiság meghatározást igényel, akkor az analitek száma a reprezentatív analitek számára csökkenthető.

## 4. FEJEZET

### EGY ELŐZETESEN VALIDÁLT MÓDSZER VALIDÁLÁSI HATÓKÖRÉNEK KITERJESZTÉSE

Néha előfordul, hogy egy előzetesen átfogó módon validált módszer hatókörét ki kell terjeszteni. Ilyenkor a hatókör kiterjesztését hatékonyan és analitikai szempontból megbízhatóan kell elvégezni. Erre a teljes validáláshoz viszonyítva egy kisebb mintaszámon (pl. a minták felén) végzett validálás útján kerülhet sor.

Mindazonáltal a csökkentett validálás során validálandó módosítások típusát és számát mindig szakismeretek és korábbi tapasztalatok alapján kell megállapítani, pl. a detektálási technika módosítása bármely esetben teljes validálást tesz szükségessé.

Állandó érvényességének biztosításához a módszert általában folyamatosan figyelni kell és össze kell vetni a kezdetben kapott validálási paraméterekkel. A módszer teljesítményének folyamatos ellenőrzése ideális esetben úgy van kialakítva, hogy a teljes validáláshoz hiányzó adatok idővel összegyűjthetők (pl. az egyes analitikai sorozatok minőségellenőrzési mintáinak néhány adatpontjával).

#### 4.1. Módszerek kiterjesztése a koncentrációtartományok tekintetében

Az MRL, ML és RPA értékek változásai miatt az adott módszer validálásához tartozó koncentrációtartomány kiigazítására. Ilyen esetben elfogadott a csökkentett validálás alkalmazása.

A módosított tartomány kalibráló görbéit a validált eljárás szerint kell elkészíteni. Különböző koncentrációszinteken megerősített tételeket (vö. 2.2.1., 2.2.2.) kell elemezni. A valódiság, ismételhetőség és laboratóriumon belüli reprodukálhatóság/közbenső precizitás elfogadható tartományon belül kell, hogy legyen a módszer eredeti validálásához viszonyítva. Amennyiben szükséges, úgy el kell végezni a  $CC\beta$  (szűrési módszerek) és  $CC\alpha$  (megerősítő módszerek) újraszámolását.

#### 4.2. Módszerek kiterjesztése a további anyagok tekintetében

A módszerek további anyagokra való kiterjesztése általában csak olyan analiteknel lehetséges, amelyek az analitikai módszerbe már bevontakéhoz hasonló szerkezettel és jellemzőkkel rendelkeznek. Ilyen esetben elfogadott a csökkentett validálás alkalmazása. Emellett a módszer leírásától semmilyen eltérés nem lehetséges.

A további anyagok kalibráló görbéit a validált eljárás szerint kell elkészíteni. Különböző koncentrációszinteken megerősített mátrixanyag tételeket (vö. 2.2.1., 2.2.2.) kell elemezni. A valódiság, ismételhetőség és laboratóriumon belüli reprodukálhatóság/közbenső precizitás a módszer eredeti validálásához tartozó többi analitéhez képest hasonló tartományon belül és az 1.2.2. szerinti követelményeknek megfelelő kell, hogy legyen. Az új analitekhez el kell végezni a CC $\beta$  (szűrési módszerek) és CC $\alpha$  (megerősítő módszerek) kiszámolását.

#### 4.3. Módszerek kiterjesztése a mátrixok/fajok tekintetében

Új mátrixok vagy fajok bevonása egy már validált analitikai módszerbe mindig csak eseti döntéssel történhet, a módszer kapcsán addig szerzett ismeretek és tapasztalatok, valamint a potenciális mátrixhatásokat és interferenciákat felmérő előzetes tapasztalatok alapján. Ez általában csak a hasonló tulajdonságokkal rendelkező mátrixok és a nem kritikus analitek esetében lehetséges (stabilitás, kimutathatóság).

A kalibráló görbéket (standard vagy mátrix) a validált eljárás szerint kell elkészíteni. Különböző koncentrációszinteken megerősített mátrixanyag tételeket (vö. 2.2.1., 2.2.2.) kell elemezni. A valódiság, ismételhetőség és laboratóriumon belüli reprodukálhatóság/közbenső precizitás a módszer eredeti validálásához képest elfogadható tartományon belül és az 1.2.2. szerinti követelményeknek megfelelő kell, hogy legyen. A validálási megközelítéstől függően a CC $\beta$  (szűrési módszerek) vagy CC $\alpha$  (megerősítő módszerek) újraszámolására lehet szükség.

Ha az eredeti mátrix értékeihez képest az eredmények nincsenek elfogadható tartományban, akkor egy további teljes validálásra lesz szükség a mátrix/fajok egyedi teljesítményparamétereinek meghatározása érdekében.

Ha egy adott anyag MRL értékei bizonyos mátrixoknál eltérést mutatnak, akkor valószínűleg nehéz lesz a módszer hatókörét a további mátrixhoz/fajhoz igazítani, mivel ebben az esetben két módosítást kell figyelembe venni. Ilyen esetben teljes validálás elvégzése ajánlott.

---

## II. MELLÉKLET

**MINTAVÉTELI ELJÁRÁSOK ÉS A HATÓSÁGI MINTÁK KEZELÉSE****1. Mintamennyiség**

A minimális mintamennyiségeket az országos maradékanyag-ellenőrzési programban kell meghatározni. A minimális mintamennyiségnek elegendőnek kell lennie ahhoz, hogy a jóváhagyott laboratóriumok elvégezzék a szűrési és megerősítő elemzésekhez szükséges analitikai eljárásokat. Konkrétan a baromfi, akvakultúra, nyúl, tenyésztett vad, hüllők és rovarok esetében egy mintát egy vagy több állat alkot, az analitikai módszerek követelményeitől függően. Tojások esetében a minta mérete legalább 12 vagy több tojás, az alkalmazott elemzési módszerektől függően. Ha egyetlen mintán belül több anyagkategóriát kell különböző analitikai módszerekkel elemezni, akkor a mintaméretet ennek megfelelően kell növelni.

**2. Almintákra történő felosztás**

Hacsak technikailag nem megoldhatatlan, vagy a nemzeti jogszabályok nem írják ezt elő, minden mintát legalább két egyenértékű, az analitikai eljárás elvégzésére alkalmas almintára kell felosztani. A felosztás történhet a mintavételi helyen vagy a laboratóriumban.

**3. Visszavezethetőség**

Minden mintát úgy kell venni, hogy az visszavezethető legyen a származási gazdasághoz és az állatcsoporthoz vagy adott esetben a konkrét állathoz. A tagállam választása szerint különösen tej esetében lehet a mintavételt az alábbi helyek valamelyikén végezni:

1. a gazdaságban a gyűjtőtartályból;
2. tejjipari szinten, a tej leengedése előtt.

**4. Mintatároló edények**

A mintákat az épség és a visszavezethetőség megőrzésére alkalmas tárolóedényekben kell gyűjteni. A tárolóedényeknek különösen a helyettesítést, a keresztzennyeződést és a lebomlását kell megakadályozniuk. A tárolóedényeket hatósági plombával kell lezárni.

**5. Mintavételi jelentés**

Minden mintavételi eljárás után jelentést kell készíteni.

Az ellenőr legalább a következő adatokat gyűjti be a mintavételi jelentésbe:

1. az illetékes hatóságok címe;
2. az ellenőr neve vagy azonosító kódja;
3. a minta hatósági kódszáma;
4. a mintavétel dátuma;
5. az állatok vagy az állati eredetű termékek tulajdonosának, illetve a kezelésükkel megbízott személynek a neve és a címe;
6. a gazdaság neve és címe, ahonnan az állat származik (gazdaságban történő mintavétel esetén);
7. a létesítmény nyilvántartási száma/vágóhíd száma;
8. az állat vagy a termék azonosítása;
9. az állat faja;
10. a mintamátrix;
11. adott esetben, a mintavételt megelőző négy hétben történt gyógyszeres kezelés (gazdaságban történő mintavétel esetén);
12. a vizsgálandó anyag vagy anyagcsoportok;
13. különleges megjegyzések.

A mintavételi eljárástól függően a jelentést nyomtatott vagy elektronikus formában kell benyújtani. A mintavételi jelentést és annak példányait a hitelességet és jogi érvényességet biztosító módon kell kitölteni, amelyhez szükség lehet e dokumentumok ellenőr általi aláírására. Gazdaságban történő mintavétel esetén a gazdálkodó vagy helyettese kérhető az eredeti mintavételi jelentés aláírására.

A mintavételi jelentés eredeti példánya az illetékes hatóságnál marad, amely garantálja, hogy jogosulatlan személyek nem juthatnak hozzá az eredeti jelentéshez.

Szükség esetén a gazdálkodó vagy a létesítmény tulajdonosa tájékoztatható az elvégzett mintavételről.

#### 6. Laboratóriumi mintavételi jelentés

Az illetékes hatóságok által létrehozott laboratóriumi mintavételi jelentés megfelel az ISO/IEC 17025:2017 <sup>(1)</sup> 7. fejezetében foglalt követelményeknek és legalább az alábbi információkat tartalmazza:

1. az illetékes hatóságok vagy kijelölt szervek címe;
2. az ellenőr neve vagy azonosító kódja;
3. a minta hatósági kódszáma;
4. a mintavétel dátuma;
5. az állat faja;
6. a mintamátrix;
7. a vizsgálandó anyagok vagy anyagcsoportok;
8. különleges megjegyzések.

A laboratóriumba küldött mintát a laboratóriumi mintavételi jelentés kíséri.

#### 7. Szállítás és tárolás

A maradékanyag-ellenőrzési programok meghatározzák a megfelelő tárolási és szállítási feltételeket minden egyes analit/mátrix kombinációnál az analit stabilitásának és a minta épségének biztosításához. A szállítási idő a lehető legrövidebb és a szállítási hőmérséklet megfelelő legyen az analit stabilitásának biztosításához.

Különös figyelmet kell fordítani a szállítódobozokra, a hőmérsékletre és a felelős laboratóriumba történő szállítás idejére.

Az ellenőrzési program követelményeinek be nem tartása esetén a laboratórium késedelem nélkül tájékoztatja az illetékes hatóságot.

---

<sup>(1)</sup> ISO/IEC 17025: 2017 Vizsgáló- és kalibrálólaboratóriumok felkészültségének általános követelményei (7.7. fejezet).

**A BIZOTTSÁG (EU) 2021/809 VÉGREHAJTÁSI RENDELETE**

(2021. május 20.)

**a *Symphytum officinale* L. (fekete nadálytő) leveléből nyert fermentált kivonat egyszerű anyagként a növényvédő szerek forgalomba hozataláról szóló 1107/2009/EK európai parlamenti és tanácsi rendelet szerint történő jóváhagyásának megtagadásáról**

(EGT-vonatkozású szöveg)

AZ EURÓPAI BIZOTTSÁG,

tekintettel az Európai Unió működéséről szóló szerződésre,

tekintettel a növényvédő szerek forgalomba hozataláról valamint a 79/117/EGK és a 91/414/EGK tanácsi irányelvek hatályon kívül helyezéséről szóló, 2009. október 21-i 1107/2009/EK európai parlamenti és tanácsi rendeletre <sup>(1)</sup> és különösen annak 13. cikke (2) bekezdésére, összefüggésben 23. cikke (5) bekezdésével,

mivel:

- (1) A Bizottsághoz 2015. január 22-én kérelem érkezett a Greenprotech vállalattól a „comfrey steeping” (fekete nadálytő ázaléka) egyszerű anyagként való jóváhagyására vonatkozóan, rovarriasztó szerként és gyümölcsfák, fű és zöldségek serkentő szereként való felhasználásra. A kérelemhez csatolták az 1107/2009/EK rendelet 23. cikke (3) bekezdésének második albekezdésében előírt információkat.
- (2) A Bizottság felkérte tudományos segítségnyújtásra az Európai Élelmiszerbiztonsági Hatóságot (a továbbiakban: Hatóság). A Hatóság 2019. november 28-án a Bizottság elé terjesztette technikai jelentését <sup>(2)</sup> a „comfrey steeping”-ről. E technikai jelentés és a kérelmező által benyújtott dokumentáció alapján helyénvaló a kérelem hatályát úgy meghatározni, hogy az „a *Symphytum officinale* L. (fekete nadálytő) leveléből nyert fermentált kivonat” hatóanyagra terjedjen ki.
- (3) A kérelmező által az értékelés tárgyát képező, a *Symphytum officinale* L. (fekete nadálytő) leveléből nyert fermentált kivonatra vonatkozóan benyújtott információ nem bizonyította kellőképpen, hogy az anyag eleget tesz az élelmiszerek 178/2002/EK európai parlamenti és tanácsi rendelet <sup>(3)</sup> 2. cikkében foglalt meghatározása szerinti kritériumoknak.
- (4) A Hatóság arra a következtetésre jutott, hogy a *Symphytum officinale* L. (fekete nadálytő) leveléből nyert fermentált kivonat specifikációja nincs megfelelően meghatározva. A Hatóság azt is jelezte, hogy az ismeretek szerint a fekete nadálytő genotoxikus és rákkeltő összetevőket tartalmaz, és nem áll rendelkezésre információ arról, hogy milyen koncentrációban található a *Symphytum officinale* L. leveléből nyert fermentált kivonatban genotoxikus és rákkeltő vegyületek. Következésképpen nem lehetett arra a következtetésre jutni, hogy a *Symphytum officinale* L. leveléből nyert fermentált kivonat az 1107/2009/EK rendelet 23. cikke (1) bekezdésének a) pontja szerinti nem aggályos anyag lenne.
- (5) Ezenkívül a *Symphytum officinale* L. leveléből nyert fermentált kivonatról rendelkezésre álló információk nem tették lehetővé a Hatóság számára, hogy véglegesítse a nem étrendi expozíciós kockázatértékelést és a fogyasztókat érintő kockázatok értékelését. Továbbá nem állt rendelkezésre elegendő információ a környezeti expozícióról és a nem célszervezeteket érintő kockázatokról.
- (6) Olyan vonatkozó értékelés, amelyet az 1107/2009/EK rendelet 23. cikkének (2) bekezdésében említett uniós jogszabályoknak megfelelően végeztek volna el, nem állt rendelkezésre.

<sup>(1)</sup> HL L 309., 2009.11.24., 1. o.

<sup>(2)</sup> EFSA (Európai Élelmiszerbiztonsági Hatóság), 2019. Technical report on the outcome of the consultation with Member States and EFSA on the basic substance application for approval of Comfrey steeping to be used in plant protection as an insect repellent and plant elicitor in fruit trees, grass and vegetables (Technikai jelentés a fekete nadálytő ázelékának mint egyszerű anyagnak a rovarriasztó szerként, valamint gyümölcsfák, fű és zöldségek serkentő szereként való felhasználására vonatkozó kérelem tárgyában a tagállamokkal és az EFSA-val folytatott konzultáció eredményéről). EFSA Supporting publication (kapcsolódó közlemény), 2019:EN-1753. 64 oldal; doi:10.2903/sp.efsa.2019.EN-1753.

<sup>(3)</sup> Az Európai Parlament és a Tanács 178/2002/EK rendelete (2002. január 28.) az élelmiszerjog általános elveiről és követelményeiről, az Európai Élelmiszerbiztonsági Hatóság létrehozásáról és az élelmiszerbiztonságra vonatkozó eljárások megállapításáról (HL L 31., 2002.2.1., 1. o.).



- (7) A Bizottság 2020. május 19-én benyújtotta vizsgálati jelentését (\*), 2021. január 26-án pedig rendelettervezetét a Növények, Állatok, Élelmiszerek és Takarmányok Állandó Bizottságának, és azokat az említett bizottság 2021. március 24-i ülésére véglegesítette.
- (8) A Bizottság felkérte a kérelmezőt, hogy nyújtsa be észrevételeit a Hatóság technikai jelentésével és a Bizottság felülvizsgálati jelentéstervezetével kapcsolatban. A kérelmező benyújtotta észrevételeit, és azokat a Bizottság alaposan megvizsgálta.
- (9) A kérelmező által felhozott érvek ugyanakkor nem tudták eloszlatni az anyaggal kapcsolatos aggályokat.
- (10) Következésképpen nem nyert megállapítást az 1107/2009/EK rendelet 23. cikkében foglalt feltételek teljesülése. Ezért helyénvaló megtagadni a *Symphytum officinale* L. (fekete nadálytő) leveléből nyert fermentált kivonat egyszerű anyagként történő jóváhagyását.
- (11) Ez a rendelet nem sérti a kérelmező azon jogát, hogy újabb kérelmet nyújtson be a *Symphytum officinale* L. (fekete nadálytő) leveléből nyert fermentált kivonatnak az 1107/2009/EK rendelet 23. cikke (3) bekezdése szerinti egyszerű anyagként történő jóváhagyására irányulóan, vagy hogy az említett rendelet 7. cikke szerinti, hatóanyagként való jóváhagyására irányuló kérelmet nyújtson be.
- (12) Az e rendeletben előírt intézkedések összhangban vannak a Növények, Állatok, Élelmiszerek és Takarmányok Állandó Bizottságának véleményével,

ELFOGADTA EZT A RENDELETET:

1. cikk

A *Symphytum officinale* L. (fekete nadálytő) leveléből nyert fermentált kivonat nem hagyható jóvá egyszerű anyagként.

2. cikk

Ez a rendelet az *Európai Unió Hivatalos Lapjában* való kihirdetését követő huszadik napon lép hatályba.

Ez a rendelet teljes egészében kötelező és közvetlenül alkalmazandó valamennyi tagállamban.

Kelt Brüsszelben, 2021. május 20-án.

a Bizottság részéről  
az elnök  
Ursula VON DER LEYEN

---

(\*) [https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-db\\_en](https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-db_en)

**A BIZOTTSÁG (EU) 2021/810 VÉGREHAJTÁSI RENDELETE**

(2021. május 20.)

**az (EU) 2021/2021/808 végrehajtási rendeletnek a 2002/657/EK határozat II. mellékletében felsorolt egyes anyagokra vonatkozó átmeneti rendelkezések tekintetében történő módosításáról**

(EGT-vonatkozású szöveg)

AZ EURÓPAI BIZOTTSÁG,

tekintettel az Európai Unió működéséről szóló szerződésre,

tekintettel az élelmiszer- és takarmányjog, valamint az állategészségügyi és állatjóléti szabályok, a növényegészségügyi szabályok, és a növényvédő szerekre vonatkozó szabályok alkalmazásának biztosítása céljából végzett hatósági ellenőrzésekről és más hatósági tevékenységekről, továbbá a 999/2001/EK, a 396/2005/EK, az 1069/2009/EK, az 1107/2009/EK, az 1151/2012/EU, a 652/2014/EU, az (EU) 2016/429 és az (EU) 2016/2031 európai parlamenti és tanácsi rendelet, az 1/2005/EK és az 1099/2009/EK tanácsi rendelet, valamint a 98/58/EK, az 1999/74/EK, a 2007/43/EK, a 2008/119/EK és a 2008/120/EK tanácsi irányelv módosításáról, és a 854/2004/EK és a 882/2004/EK európai parlamenti és tanácsi rendelet, a 89/608/EGK, a 89/662/EGK, a 90/425/EGK, a 91/496/EGK, a 96/23/EK, a 96/93/EK és a 97/78/EK tanácsi irányelv és a 92/438/EGK tanácsi határozat hatályon kívül helyezéséről szóló, 2017. március 15-i (EU) 2017/625 európai parlamenti és tanácsi rendeletre <sup>(1)</sup> (a hatósági ellenőrzésekről szóló rendelet) és különösen annak 34. cikke (6) bekezdésére,

mivel:

- (1) Az (EU) 2021/2021/808 bizottsági végrehajtási rendelet <sup>(2)</sup> hatályon kívül helyezi többek között a 2002/657/EK bizottsági határozatot <sup>(3)</sup>. Az említett határozat 4. cikke annak II. mellékletével összefüggésben meghatározza a bizonyos mátrixokban található klóramfenikol, nitrofurán metabolitok, medroxiprogesteron-acetát és malachitzöld gyógyszerhatóanyagokra vonatkozó minimálisan megkövetelt teljesítményszinteket.
- (2) Az (EU) 2019/1871 bizottsági rendelet <sup>(4)</sup> 8. cikke átmeneti rendelkezéseket állapít meg a tiltott gyógyszerhatóanyagokra vonatkozó intézkedési referenciapontok tekintetében. A 2002/657/EK határozat II. mellékletében a klóramfenikol, a nitrofurán metabolitjai, valamint a malachitzöld és leuko-malachitzöld összesített mennyisége tekintetében megállapított minimálisan megkövetelt teljesítményszinteket kell 2022. november 27-ig intézkedési referenciapontként alkalmazni a harmadik országból behozott, illetve az Unióban előállított állati eredetű élelmiszerek esetében.
- (3) Az (EU) 2019/1871 rendelet 8. cikkében említett célokból ezért a 2002/657/EK határozat II. mellékletének 2022. november 27-ig továbbra is hatályban kell maradnia.
- (4) A folytonosság fenntartása érdekében ezt a rendeletet ugyanattól az időponttól kell alkalmazni, mint az (EU) 2021/2021/808 végrehajtási rendeletet.
- (5) Az e rendeletben előírt intézkedések összhangban vannak a Növények, Állatok, Élelmiszerek és Takarmányok Állandó Bizottságának véleményével,

ELFOGADTA EZT A RENDELETET:

**1. cikk**

Az (EU) 2021/2021/808 végrehajtási rendelet 7. cikke helyébe a következő szöveg lép:

„7. cikk

**Hatályon kívül helyezés és átmeneti intézkedések**

A 2002/657/EK és a 98/179/EK határozat e rendelet hatálybalépésének napjától hatályát veszti.

<sup>(1)</sup> HL L 95., 2017.4.7., 1. o.<sup>(2)</sup> A Bizottság (EU) 2021/2021/808 végrehajtási rendelete (2021. március 22.) az élelmiszer-termelő állatokon alkalmazott gyógyszerhatóanyagok maradékanyagaira vonatkozó analitikai módszerek elvégzéséről és az eredmények értelmezéséről, valamint az alkalmazandó mintavételi módszerekről és a 2002/657/EK és 98/179/EK határozatok hatályon kívül helyezéséről (lásd e Hivatalos Lap 84. oldalát).<sup>(3)</sup> A Bizottság 2002/657/EK határozata (2002. augusztus 14.) a 96/23/EK tanácsi irányelvnek az analitikai módszerek elvégzése és az eredmények értelmezése tekintetében történő végrehajtásáról (HL L 221., 2002.8.17., 8. o.).<sup>(4)</sup> A Bizottság (EU) 2019/1871 rendelete (2019. november 7.) az állati eredetű élelmiszerekben előforduló nem engedélyezett farmakológiai hatóanyagokra vonatkozó intézkedési referenciapontokról és a 2005/34/EK határozat hatályon kívül helyezéséről (HL L 289., 2019.11.8., 41. o.).

Az e rendelet hatálybalépése előtt validált módszerekre azonban 2026. június 10-ig továbbra is a 2002/657/EK határozat I. mellékletének 2. és 3. pontjában meghatározott követelmények alkalmazandók.

Az (EU) 2019/1871 rendelet 8. cikke második bekezdésében említett célokból ezért a 2002/657/EK határozat II. mellékletét 2022. november 27-ig továbbra is alkalmazni kell.”

*2. cikk*

Ez a rendelet az *Európai Unió Hivatalos Lapjában* való kihirdetését követő huszadik napon lép hatályba.

Ez a rendelet teljes egészében kötelező és közvetlenül alkalmazandó valamennyi tagállamban.

Kelt Brüsszelben, 2021. május 20-án.

*a Bizottság részéről*  
*az elnök*

Ursula VON DER LEYEN

---

**A BIZOTTSÁG (EU) 2021/811 VÉGREHAJTÁSI RENDELETE**

(2021. május 20.)

**az afrikai sertéspestisre vonatkozó különleges járványvédelmi intézkedések megállapításáról szóló (EU) 2021/605 végrehajtási rendelet I. mellékletének módosításáról**

(EGT-vonatkozású szöveg)

AZ EURÓPAI BIZOTTSÁG,

tekintettel az Európai Unió működéséről szóló szerződésre,

tekintettel a fertőző állatbetegségekről és egyes állategészségügyi jogi aktusok módosításáról és hatályon kívül helyezéséről szóló, 2016. március 9-i (EU) 2016/429 európai parlamenti és tanácsi rendeletre <sup>(1)</sup> („Állategészségügyi rendelet”) és különösen annak 71. cikkére (3) bekezdésére,

mivel:

- (1) Az afrikai sertéspestis a tartott és vadon élő sertésféléket érintő fertőző vírusos betegség, amely súlyos hatással lehet az érintett állatállományra és a gazdálkodás jövedelmezőségére, zavart okozva az említett állatok és az azokból származó termékek szállítmányainak Unión belüli mozgásában és harmadik országokba történő kivitelében.
- (2) Az (EU) 2021/605 bizottsági végrehajtási rendelet <sup>(2)</sup> elfogadására az (EU) 2016/429 rendelet keretében került sor, és a szóban forgó végrehajtási rendelet az I. mellékletében felsorolt tagállamok által az említett mellékletben felsorolt, korlátozás alatt álló körzetekben korlátozott ideig alkalmazandó, az afrikai sertéspestisre vonatkozó különleges járványvédelmi intézkedéseket állapít meg. Az I., II. és III. típusú, korlátozás alatt álló körzetekként meghatározott területeknek az (EU) 2021/605 végrehajtási rendelet I. mellékletében szereplő felsorolása az afrikai sertéspestisnek az Unióban fennálló járványügyi helyzetén alapul. Az (EU) 2021/605 végrehajtási rendelet I. mellékletét az (EU) 2021/687 bizottsági végrehajtási rendelet <sup>(3)</sup> módosította annak érdekében, hogy a 2014/709/EU bizottsági végrehajtási határozat <sup>(4)</sup> hatályvesztését és az (EU) 2021/605 végrehajtási rendelet alkalmazásának 2021. április 21-i kezdetét követően biztosított legyen az Unióban előforduló afrikai sertéspestisre vonatkozó különleges járványvédelmi intézkedések folytonossága és következetessége.
- (3) Az (EU) 2021/605 végrehajtási rendelet I. mellékletében szereplő, I., II. és III. típusú, korlátozás alatt álló körzetek bármely módosításának az afrikai sertéspestissel kapcsolatban az említett betegség által érintett területeken fennálló járványügyi helyzeten és az érintett tagállamban az afrikai sertéspestissel kapcsolatos általános járványügyi helyzeten, a betegség továbbterjedési kockázatának mértékén, az afrikai sertéspestis miatti körzetekbe sorolás földrajzi meghatározásának tudományosan megalapozott elvein és kritériumain, valamint a tagállamokkal a Növények, Állatok, Élelmiszerek és Takarmányok Állandó Bizottságában elfogadott és a Bizottság honlapján nyilvánosan hozzáférhető uniós iránymutatásokon kell alapulnia <sup>(5)</sup>. Az ilyen módosításoknak figyelembe kell venniük a nemzetközi szabványokat, például az Állategészségügyi Világszervezetnek a Szárazföldi Állatok Egészségügyi Kódexét <sup>(6)</sup> (OIE-Kódex), valamint az érintett tagállamok illetékes hatóságai által a körzetekbe sorolásra vonatkozóan benyújtott indoklásokat.
- (4) Az (EU) 2021/687 végrehajtási rendelet elfogadásának időpontja óta Szlovákiában és Lengyelországban az afrikai sertéspestis vadon élő sertésfélékben való előfordulásának új eseteire derült Lengyelország fény.
- (5) 2021. áprilisában egy esetben az afrikai sertéspestis vadon élő sertésben való előfordulását észlelték a szlovákiai Rimavska Sobota járásban, egy olyan területen, amely jelenleg az (EU) 2021/605 végrehajtási rendelet I. mellékletében I. típusú, korlátozás alatt álló körzetként van felsorolva. Az afrikai sertéspestis vadon élő sertésben való előfordulásának ezen új esete a kockázati szint emelkedését jelenti, amit az említett mellékletnek tükröznie kell. Ennek megfelelően Szlovákiának ezen, az említett mellékletben jelenleg I. típusú, korlátozás alatt álló körzetként felsorolt területét, amelyet az afrikai sertéspestis e közelmúltbeli kitérése érint, az említett mellékletben I. típusú, korlátozás alatt álló körzet helyett II. típusú, korlátozás alatt álló körzetként kell felsorolni.

<sup>(1)</sup> HL L 84., 2016.3.31., 1. o.

<sup>(2)</sup> A Bizottság (EU) 2021/605 végrehajtási rendelete (2021. április 7.) az afrikai sertéspestisre vonatkozó különleges járványvédelmi intézkedések megállapításáról (HL L 129., 2021.4.15., 1. o.).

<sup>(3)</sup> A Bizottság (EU) 2021/687 végrehajtási rendelete (2021. április 26., hétfő) az afrikai sertéspestisre vonatkozó különleges járványvédelmi intézkedések megállapításáról szóló (EU) 2021/605 végrehajtási rendelet I. mellékletének módosításáról (HL L 143., 2021.4.27., 11. o.).

<sup>(4)</sup> A Bizottság 2014/709/EU végrehajtási határozata (2014. október 9.) az egyes tagállamokban előforduló afrikai sertéspestissel kapcsolatos járványügyi intézkedésekről és a 2014/178/EU végrehajtási határozat hatályon kívül helyezéséről (HL L 295., 2014.10.11., 63. o.).

<sup>(5)</sup> SANTE/7112/2015/Rev. 3 munkadokumentum „Principles and criteria for geographically defining ASP regionalizáció” (Az afrikai sertéspestis miatti régiókba sorolás földrajzi meghatározásának tudományosan megalapozott elvei és kritériumai) [https://ec.europa.eu/food/animals/animal-diseases/control-measures/asf\\_en](https://ec.europa.eu/food/animals/animal-diseases/control-measures/asf_en)

<sup>(6)</sup> OIE Szárazföldi Állatok Egészségügyi Kódexe, 28. kiadás, 2019. Az I. kötet ISBN-száma: 978-92-95108-85-1; a II. kötet ISBN-száma: 978-92-95108-86-8. <https://www.oie.int/standard-setting/terrestrial-code/access-online/>

- (6) 2021 májusában egy esetben az afrikai sertéspestis vadon élő sertésben való előfordulását észlelték a lengyelországi szamotulski járásban, egy olyan területen, amely jelenleg az (EU) 2021/605 végrehajtási rendelet I. mellékletében I. típusú, korlátozás alatt álló körzetként van felsorolva. Az afrikai sertéspestis vadon élő sertésben való előfordulásának ezen új esete a kockázati szint emelkedését jelenti, amit az említett mellékletnek tükröznie kell. Ennek megfelelően Lengyelország ezen, az említett mellékletben jelenleg I. típusú, korlátozás alatt álló körzetként felsorolt területét, amelyet az afrikai sertéspestis e közelmúltbeli kitörése érint, az említett mellékletben I. típusú, korlátozás alatt álló körzet helyett II. típusú, korlátozás alatt álló körzetként kell felsorolni.
- (7) Az afrikai sertéspestis vadon élő sertésfélékben való előfordulásának e közelmúltbeli szlovákiai és lengyelországi eseteit követően és figyelemmel a jelenlegi uniós járványügyi helyzetre, az említett tagállamok esetében újraértékeltek és aktualizálták a körzetekbe sorolást. Ezenkívül a meglévő kockázatkezelési intézkedéseket szintén újraértékeltek és aktualizálták. Ezeket a változásokat az (EU) 2021/605 végrehajtási rendelet I. mellékletének is tükröznie kell.
- (8) Az afrikai sertéspestis Unión belüli járványügyi helyzetének alakulása terén bekövetkezett közelmúltbeli fejlemények figyelembevétele, valamint a betegség terjedésével kapcsolatos kockázatok elleni proaktív küzdelem érdekében Szlovákia és Lengyelország esetében új, megfelelő méretű korlátozás alatt álló körzeteket kell kijelölni, és azokat II. típusú, korlátozás alatt álló körzetként fel kell venni az (EU) 2021/605 végrehajtási rendelet I. mellékletébe. Mivel az afrikai sertéspestissel kapcsolatos helyzet nagyon dinamikus az Unióban, ezen új, korlátozás alatt álló körzetek kijelölésekor a környező területek helyzete is figyelembevételere került.
- (9) Tekintettel az afrikai sertéspestis terjedésével kapcsolatos uniós járványügyi helyzet sürgősségére, fontos, hogy az (EU) 2021/605 végrehajtási rendelet I. mellékletének az e rendelettel való módosítása a lehető leghamarabb hatályba lépjen.
- (10) Az e rendeletben előírt intézkedések összhangban vannak a Növények, Állatok, Élelmiszerek és Takarmányok Állandó Bizottságának véleményével,

ELFOGADTA EZT A RENDELETET:

1. cikk

Az (EU) 2021/605 végrehajtási rendelet I. mellékletének helyébe e rendelet mellékletének szövege lép.

2. cikk

Ez a rendelet az *Európai Unió Hivatalos Lapjában* való kihirdetését követő napon lép hatályba.

Ez a rendelet teljes egészében kötelező és közvetlenül alkalmazandó valamennyi tagállamban.

Kelt Brüsszelben, 2021. május 20-án.

*a Bizottság részéről*  
*az elnök*

Ursula VON DER LEYEN

## MELLÉKLET

Az (EU) 2021/605 végrehajtási rendelet I. melléklete helyébe a következő szöveg lép:

## „I. MELLÉKLET

**KORLÁTOZÁS ALATT ÁLLÓ KÖRZETEK**

## I. RÉSZ

**1. Németország**

Németországban a következő, I. típusú, korlátozás alatt álló körzetek:

Bundesland Brandenburg:

- Landkreis Dahme-Spreewald:
  - Gemeinde Alt Zauche-Wußwerk,
  - Gemeinde Byhleguhre-Byhlen,
  - Gemeinde Märkische Heide, mit den Gemarkungen Alt Schadow, Neu Schadow, Pretschen, Plattkow, Wittmannsdorf, Schuhlen-Wiese, Bückchen, Kuschkow, Gröditsch, Groß Leuthen, Leibchel, Glietz, Groß Leine, Dollgen, Krugau, Dürrenhofe, Biebersdorf und Klein Leine,
  - Gemeinde Neu Zauche,
  - Gemeinde Schwielochsee mit den Gemarkungen Groß Liebitz, Guhlen, Mochow und Siegadel,
  - Gemeinde Spreewaldheide,
  - Gemeinde Straupitz,
- Landkreis Märkisch-Oderland:
  - Gemeinde Lietzen,
  - Gemeinde Falkenhagen (Mark),
  - Gemeinde Zeschdorf,
  - Gemeinde Treplin,
  - Gemeinde Fichtenhöhe mit den Gemarkungen Niederjesar, Alt Mahlisch und Carzig – westlich der B 167,
  - Gemeinde Lindendorf mit den Gemarkungen Neu Mahlisch, Libbenichen und Dolgeln – westlich der B 167,
  - Gemeinde Müncheberg mit den Gemarkungen Müncheberg, Eggersdorf bei Müncheberg und Hoppegarten bei Müncheberg,
  - Gemeinde Neulewin,
  - Gemeinde Bliesdorf mit den Gemarkungen Kunersdorf und Bliesdorf,
  - Gemeinde Neutrebbin mit den Gemarkungen Neutrebbin und Alttrebbin westlich der L 34 und Altelewin westlich und nordöstlich der L 33,
  - 
  - Gemeinde Märkische Höhe mit den Gemarkungen Reichenberg und Batzlow,
  - Gemeinde Wriezen mit den Gemarkungen Haselberg, Frankenfelde, Schulzendorf, Lüdersdorf, Biesdorf, Rathsdorf, Wriezen, Altwriezen, Bearegard, Eichwerder und Jäckelsbruch,
  - Gemeinde Oderaue mit den Gemarkungen Neuranft, Neuküstrinchen, Neurüdnitz, Altwustrow, Neuwustrow und Zäckericker Loose, Alttreetz, Altmädewitz und Neumädewitz,
  - Gemeinde Buckow (Märkische Schweiz),
  - Gemeinde Strausberg mit den Gemarkungen Hohenstein und Ruhlsdorf,
  - Gemeine Garzau-Garzin,

- Gemeinde Waldsiefersdorf,
- Gemeinde Rehfelde mit der Gemarkung Werder,
- Gemeinde Reichenow-Mögelin,
- Gemeinde Prötzel mit den Gemarkungen Harnekop, Sternebeck und Prötzel östlich der B 168 und der L 35,
- Gemeinde Oberbarnim.
- Landkreis Oder-Spree:
  - Gemeinde Storkow (Mark),
  - Gemeinde Wendisch Rietz,
  - Gemeinde Reichenwalde,
  - Gemeinde Diensdorf-Radlow,
  - Gemeinde Bad Saarow,
  - Gemeinde Rietz-Neuendorf mit den Gemarkungen Buckow, Glienicke, Behrensdorf, Ahrensdorf, Herzberg, Görzig, Pfaffendorf, Sauen, Wilmersdorf (G), Neubrück, Drahendorf, Alt Golm,
  - Gemeinde Tauche mit den Gemarkungen Briescht, Kossenblatt, Werder, Görsdorf (B), Giesendorf, Wulfersdorf, Falkenberg (T), Lindenberg,
  - Gemeinde Steinhöfel mit den Gemarkungen Demnitz, Steinhöfel, Hasenfelde, Ahrensdorf, Heinersdorf, Tempelberg,
  - Gemeinde Langewahl,
  - Gemeinde Berkenbrück,
  - Gemeinde Briesen (Mark),
  - Gemeinde Jacobsdorf,
- Landkreis Spree-Neiße:
  - Gemeinde Jänschwalde,
  - Gemeinde Peitz,
  - Gemeinde Tauer,
  - Gemeinde Turnow-Preilack,
  - Gemeinde Drachhausen,
  - Gemeinde Schmogrow-Fehrow,
  - Gemeinde Drehnow,
  - Gemeinde Guben mit der Gemarkung Schlagsdorf,
  - Gemeinde Schenkendöbern mit den Gemarkungen Grabko, Kerkwitz, Groß Gastrose,
  - Gemeinde Teichland,
  - Gemeinde Dissen-Striesow,
  - Gemeinde Heinersbrück,
  - Gemeinde Briesen,
  - Gemeinde Forst mit den Gemarkungen Briesnig, Weißagk, Bohrau, Naundorf, Mulknitz, Klein Jamno, Forst (Lausitz) und Groß Jamno,
  - Gemeinde Wiesengrund,
  - Gemeinde Groß Schacksdorf-Simmersdorf mit der Gemarkung Simmersdorf,
  - Gemeinde Neiße-Malxetal mit den Gemarkungen Jocksdorf, Klein Kölzig und Groß Kölzig,
  - Gemeinde Tschernitz mit der Gemarkung Wolfshain,
  - Gemeinde Felixsee,

- Gemeinde Spremberg mit den Gemarkungen Lieskau, Schönheide, Graustein, Türkendorf, Groß Luja, Wadelsdorf, Hornow, Sellessen, Spremberg, Bühlow,
- Gemeinde Neuhausen/Spree mit den Gemarkungen Kathlow, Haasow, Sergen, Roggosen, Gablenz, Komptendorf, Laubsdorf, Koppatz, Neuhausen, Drieschnitz, Kahsel, Bagenz,
- Stadt Cottbus mit den Gemarkungen Dissenchen, Döbbrick, Merzdorf, Saspow, Schmellwitz, Sielow, Willmersdorf.

Bundesland Sachsen:

- Landkreis Bautzen
  - Gemeinde Großdubrau: Ortsteile Commerau, Göbeln, Jetscheba, Kauppa, Särchen, Spreewiese,
  - Gemeinde Hochkirch: Ortsteile Kohlwesa, Niethen, Rodewitz, Wawitz, Zschorna,
  - Gemeinde Königswartha: Ortsteil Oppitz,
  - Gemeinde Lohsa: Ortsteile Dreiweibern, Driewitz, Friedersdorf, Hermsdorf/Spree, Lippen, Litschen, Lohsa, Riegel, Tiegling, Weißkollm,
  - Gemeinde Malschwitz: Ortsteile Baruth, Brießnitz, Brösa, Buchwalde, Cannowitz, Dubrauke, Gleina, Guttau, Halbendorf/Spree, Kleinsaubernitz, Lieske, Lömischau, Neudorf/Spree, Preititz, Rackel, Ruhethal, Wartha,
  - Gemeinde Radibor: Ortsteile Droben, Lippitsch, Milkel, Teicha, Wessel,
  - Gemeinde Spreetal,
  - Gemeinde Weißenberg.
- Landkreis Görlitz:
  - Gemeinde Boxberg/O.L., sofern nicht bereits Teil des gefährdeten Gebietes,
  - Gemeinde Görlitz südlich der Bundesautobahn A4 mit den Ortsteilen Biesnitz, Deutsch Ossig, Historische Altstadt, Innenstadt, Klein Neundorf, Klingewalde, Königshufen, Kunnerwitz, Ludwigsdorf, Nikolaivorstadt, Rauschwalde, Schlauroth, Südstadt, Weinhübel,
  - Gemeinde Groß Düben, sofern nicht bereits Teil des gefährdeten Gebietes,
  - Gemeinde Hohendubrau, sofern nicht bereits Teil des gefährdeten Gebietes,
  - Gemeinde Kodersdorf, sofern nicht bereits Teil des gefährdeten Gebietes,
  - Gemeinde Königshain,
  - Gemeinde Löbau: Ortsteile Altcunnewitz, Bellwitz, Dolgowitz, Glossen, Kittlitz, Kleinradmeritz, Krappe, Lautitz, Mauschwitz, Neucunnewitz, Neukittlitz, Oppeln, Rosenhain,
  - Gemeinde Markersdorf: Ortsteile Holtendorf, Markersdorf, Pfaffendorf,
  - Gemeinde Mücka, sofern nicht bereits Teil des gefährdeten Gebietes,
  - Gemeinde Reichenbach/O.L.: Ortsteile Biesig, Borda, Dittmannsdorf, Feldhäuser, Goßwitz, Krobnitz, Lehnhäuser, Löbensmüh, Mengelsdorf, Meuselwitz, Oehlich, Stadt Reichenbach/O.L., Reifsaus, Schöps, Zoblitz,
  - Gemeinde Schleife, sofern nicht bereits Teil des gefährdeten Gebietes,
  - Gemeinde Schöpstal, sofern nicht bereits Teil des gefährdeten Gebietes,
  - Gemeinde Trebendorf, sofern nicht bereits Teil des gefährdeten Gebietes,
  - Gemeinde Vierkirchen, sofern nicht bereits Teil des gefährdeten Gebietes,
  - Gemeinde Waldhufen, sofern nicht bereits Teil des gefährdeten Gebietes,
  - Gemeinde Weißwasser/O.L., sofern nicht bereits Teil des gefährdeten Gebietes.

## 2. Észtország

Észtországban a következő, I. típusú, korlátozás alatt álló körzetek:

- Híiu maakond.



### 3. Görögország

Görögországban a következő, I. típusú, korlátozás alatt álló körzetek:

- in the regional unit of Drama:
  - the community departments of Sidironero and Skaloti and the municipal departments of Livadero and Ksiropotamo (in Drama municipality),
  - the municipal department of Paranesti (in Paranesti municipality),
  - the municipal departments of Kokkinogeia, Mikropoli, Panorama, Pyrgoi (in Prosotsani municipality),
  - the municipal departments of Kato Nevrokopi, Chrysokefalo, Achladea, Vathytopos, Volakas, Granitis, Dasotos, Eksohi, Katafyto, Lefkogeia, Mikrokleisoura, Mikromilea, Ochyro, Pagoneri, Perithorio, Kato Vrontou and Potamoi (in Kato Nevrokopi municipality),
- in the regional unit of Xanthi:
  - the municipal departments of Kimmerion, Stavroupoli, Gerakas, Dafnonas, Komnina, Kariofyto and Neochori (in Xanthi municipality),
  - the community departments of Satres, Thermes, Kotyli, and the municipal departments of Myki, Echinis and Oraio and (in Myki municipality),
  - the community department of Selero and the municipal department of Sounio (in Avdira municipality),
- in the regional unit of Rodopi:
  - the municipal departments of Komotini, Anthochorio, Gratini, Thrylorio, Kalhas, Karydia, Kikidio, Kosmio, Pandrosos, Aigeiros, Kallisti, Meleti, Neo Sidirochori and Mega Doukato (in Komotini municipality),
  - the municipal departments of Ipio, Arriana, Darmeni, Archontika, Fillyra, Ano Drosini, Aratos and the Community Departments Kehros and Organi (in Arriana municipality),
  - the municipal departments of Iasmos, Sostis, Asomatoi, Polyanthos and Amvrosia and the community department of Amaxades (in Iasmos municipality),
  - the municipal department of Amaranta (in Maroneia Sapon municipality),
- in the regional unit of Evros:
  - the municipal departments of Kyriaki, Mandra, Mavroklisi, Mikro Dereio, Protokklisi, Roussa, Goniko, Geriko, Sidirochori, Megalo Derio, Sidiro, Giannouli, Agriani and Petrolofos (in Soufli municipality),
  - the municipal departments of Dikaia, Arzos, Elaia, Therapio, Komara, Marasia, Ormenio, Pentalofos, Petrota, Plati, Ptelea, Kyprinos, Zoni, Fulakio, Spilaio, Nea Vyssa, Kavili, Kastanies, Rizia, Sterna, Ampelakia, Valtos, Megali Doxipara, Neochori and Chandras (in Orestiada municipality),
  - the municipal departments of Asvestades, Ellinochori, Karoti, Koufovouno, Kiani, Mani, Sitochori, Alepochori, Asproneri, Metaxades, Vrysika, Doksa, Elafoxori, Ladi, Paliouri and Poimeniko (in Didymoteicho municipality),
- in the regional unit of Serres:
  - the municipal departments of Kerkini, Livadia, Makrynitsa, Neochori, Platanakia, Petritsi, Akritochori, Vyroneia, Gonimo, Mandraki, Megalochori, Rodopoli, Ano Poroia, Katw Poroia, Sidirokastros, Vamvakophyto, Promahonas, Kamaroto, Strymonochori, Charopo, Kastanousi and Chortero and the community departments of Achladochori, Agkistro and Kapnophyto (in Sintiki municipality),
  - the municipal departments of Serres, Elaionas and Oinoussa and the community departments of Orini and Ano Vrontou (in Serres municipality),
  - the municipal departments of Dasochoriou, Irakleia, Valtero, Karperi, Koimisi, Lithotopos, Limnochori, Podismeno and Chrysochorafa (in Irakleia municipality).

#### 4. Lettország

Lettországban a következő, I. típusú, korlátozás alatt álló körzetek:

- Pāvilostas novada Vērgales pagasts,
- Stopiņu novada daļa, kas atrodas uz rietumiem no autoceļa V36, P4 un P5, Acones ielas, Dauguļupes ielas un Dauguļupītes,
- Grobiņas novada Medzes, Grobiņas un Gaviezes pagasts. Grobiņas pilsēta,
- Rucavas novada Rucavas pagasts,
- Nīcas novads.

#### 5. Litvánia

Litvániában a következő, I. típusú, korlátozás alatt álló körzetek:

- Klaipėdos rajono savivaldybė: Agluonėnų, Dovilų, Gargždų, Priekulės, Vėžaičių, Kretingalės ir Dauparų-Kvietinių seniūnijos,
- Palangos miesto savivaldybė.

#### 6. Magyarország

Magyarországon a következő, I. típusú, korlátozás alatt álló körzetek:

- Békés megye 950950, 950960, 950970, 951950, 952050, 952750, 952850, 952950, 953050, 953150, 953650, 953660, 953750, 953850, 953960, 954250, 954260, 954350, 954450, 954550, 954650, 954750, 954850, 954860, 954950, 955050, 955150, 955250, 955260, 955270, 955350, 955450, 955510, 955650, 955750, 955760, 955850, 955950, 956050, 956060, 956150 és 956160 kódszámú vadgazdálkodási egységeinek teljes területe,
- Bács-Kiskun megye 600150, 600850, 601550, 601650, 601660, 601750, 601850, 601950, 602050, 603250, 603750 és 603850 kódszámú vadgazdálkodási egységeinek teljes területe,
- Budapest 1 kódszámú, vadgazdálkodási tevékenységre nem alkalmas területe,
- Csongrád-Csanád megye 800150, 800160, 800250, 802220, 802260, 802310 és 802450 kódszámú vadgazdálkodási egységeinek teljes területe,
- Fejér megye 400150, 400250, 400351, 400352, 400450, 400550, 401150, 401250, 401350, 402050, 402350, 402360, 402850, 402950, 403050, 403250, 403350, 403450, 403550, 403650, 403750, 403950, 403960, 403970, 404570, 404650, 404750, 404850, 404950, 404960, 405050, 405750, 405850, 405950,
- 406050, 406150, 406550, 406650 és 406750 kódszámú vadgazdálkodási egységeinek teljes területe,
- Jász-Nagykun-Szolnok megye 750150, 750160, 750260, 750350, 750450, 750460, 754450, 754550, 754560, 754570, 754650, 754750, 754950, 755050, 755150, 755250, 755350 és 755450 kódszámú vadgazdálkodási egységeinek teljes területe,
- Komárom-Esztergom megye 250150, 250250, 250350, 250450, 250460, 250550, 250650, 250750, 250850, 250950, 251050, 251150, 251250, 251350, 251360, 251450, 251550, 251650, 251750, 251850, 252150 és 252250, kódszámú vadgazdálkodási egységeinek teljes területe,
- Pest megye 571550, 572150, 572250, 572350, 572550, 572650, 572750, 572850, 572950, 573150, 573250, 573260, 573350, 573360, 573450, 573850, 573950, 573960, 574050, 574150, 574350, 574360, 574550, 574650, 574750, 574850, 574860, 574950, 575050, 575150, 575250, 575350, 575550, 575650, 575750, 575850, 575950, 576050, 576150, 576250, 576350, 576450, 576650, 576750, 576850, 576950, 577050, 577150, 577350, 577450, 577650, 577850, 577950, 578050, 578150, 578250, 578350, 578360, 578450, 578550, 578560, 578650, 578850, 578950, 579050, 579150, 579250, 579350, 579450, 579460, 579550, 579650, 579750, 580250 és 580450 kódszámú vadgazdálkodási egységeinek teljes területe.

#### 7. Lengyelország

Lengyelországban a következő, I. típusú, korlátozás alatt álló körzetek:

w województwie warmińsko-mazurskim:

- gminy Wielbark i Rozogi w powiecie szczycieńskim,

- gminy Janowiec Kościelny, Janowo i część gminy Kozłowo położona na południe od linii wyznaczonej przez linię kolejową w powiecie nidzickim,
- gminy Iłowo – Osada, Lidzbark, Płońnica, miasto Działdowo, część gminy Rybno położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę kolejową, część gminy wiejskiej Działdowo położona na południe od linii wyznaczonej przez linie kolejowe biegnące od wschodniej do zachodniej granicy gminy w powiecie działdowskim,
- gminy Kisielice, Susz i część gminy wiejskiej Iława położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 521 biegnącą od zachodniej granicy gminy do skrzyżowania z drogą łączącą miejscowości Szymbark - Ząbrowo - Segnowy – Laseczno – Gulb, a następnie na zachód od linii wyznaczonej przez drogę łączącą miejscowości Szymbark - Ząbrowo - Segnowy – Laseczno - Gulb biegnącą do południowej granicy gminy w powiecie iławskim,
- gminy Biskupiec, Kurzętnik, część gminy wiejskiej Nowe Miasto Lubawskie położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę biegnącą od zachodniej granicy gminy do miejscowości Lekarty, a następnie na południowy - zachód od linii wyznaczonej przez drogę łączącą miejscowości Lekarty – Nowy Dwór Bratiański biegnącą do północnej granicy gminy miejskiej Nowe Miasto Lubawskie oraz na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 538, część gminy Grodziczno położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 538 w powiecie nowomiejskim.

w województwie podlaskim:

- gminy Wysokie Mazowieckie z miastem Wysokie Mazowieckie, Czyżew i część gminy Kulesze Kościelne położona na południe od linii wyznaczonej przez linię kolejową w powiecie wysokomazowieckim,
- gminy Miastkowo, Nowogród, Śniadowo i Zbójna w powiecie łomżyńskim,
- gminy Szumowo, Zambrów z miastem Zambrów i część gminy Kołaki Kościelne położona na południe od linii wyznaczonej przez linię kolejową w powiecie zambrowskim,
- gminy Grabowo, Kolno i miasto Kolno, Turośl w powiecie kolneńskim,

w województwie mazowieckim:

- powiat ostrołęcki,
- powiat miejski Ostrołęka,
- gminy Bielsk, Brudzeń Duży, Bulkowo, Drobin, Gąbin, Łąck, Nowy Duninów, Radzanowo, Słupno, Staroźreby i Stara Biała w powiecie plockim,
- powiat miejski Płock,
- powiat ciechanowski,
- gminy Baboszewo, Dzierżążnia, Joniec, Nowe Miasto, Płońsk i miasto Płońsk, Raciąż i miasto Raciąż, Sochocin w powiecie płońskim,
- powiat sierpecki,
- powiat żuromiński,
- gminy Andrzejewo, Brok, Stary Lubotyń, Szulborze Wielkie, Wąsewo, Ostrów Mazowiecka z miastem Ostrów Mazowiecka, część gminy Małkinia Górna położona na północ od rzeki Brok w powiecie ostrowskim,
- powiat mławski,
- powiat przasnyski,
- powiat makowski,
- powiat pułtuski,
- powiat wyszkowski,
- powiat węgrowski,
- gminy Dąbrówka, Jadów, Klembów, Poświętne, Radzymin, Strachówka Wołomin i Tuszcz w powiecie wołomińskim,
- gminy Mokobody i Suchożebry w powiecie siedleckim,

- gminy Dobrze, Jakubów, Kałuszyn, Stanisławów w powiecie mińskim,
- gminy Bielany i gmina wiejska Sokołów Podlaski w powiecie sokołowskim,
- gminy Kowala, Wierzbica, część gminy Wolanów położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 12 w powiecie radomskim,
- powiat miejski Radom,
- gminy Jastrząb, Mirów, Orońsko w powiecie szydłowieckim,
- powiat gostyniński,

w województwie podkarpackim:

- gminy Pruchnik, Rokietnica, Roźwienica, w powiecie jarosławskim,
- gminy Fredropol, Krasiczyn, Krzywca, Medyka, Orły, Żurawica, Przemyśl w powiecie przemyskim,
- powiat miejski Przemyśl,
- gminy Gać, Jawornik Polski, Kańczuga, część gminy Zarzecze położona na południe od linii wyznaczonej przez rzekę Mlecza w powiecie przeworskim,
- powiat łańcucki,
- gminy Trzebownisko, Głogów Małopolski i część gminy Sokołów Małopolski położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 875 w powiecie rzeszowskim,
- gminy Dzikowiec, Kolbuszowa, Niwiska i Ranizów w powiecie kolbuszowskim,
- gminy Borowa, Czermin, Gawłuszowice, Mielec z miastem Mielec, Padew Narodowa, Przecław, Tuszów Narodowy w powiecie mieleckim,

w województwie świętokrzyskim:

- powiat opatowski,
- powiat sandomierski,
- gminy Bogoria, Łubnice, Oleśnica, Osiek, Połaniec, Rytwiany i Staszów w powiecie staszowskim,
- gminy Bliżyn, Skarżysko – Kamienna, Suchedniów i Skarżysko Kościelne w powiecie skarżyskim,
- gmina Wąchock, część gminy Brody położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 9 oraz na południowy - zachód od linii wyznaczonej przez drogi: nr 0618T biegnącą od północnej granicy gminy do skrzyżowania w miejscowości Lipie, drogę biegnącą od miejscowości Lipie do wschodniej granicy gminy oraz na północ od drogi nr 42 i część gminy Mirzec położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 744 biegnącą od południowej granicy gminy do miejscowości Tychów Stary a następnie przez drogę nr 0566T biegnącą od miejscowości Tychów Stary w kierunku północno - wschodnim do granicy gminy w powiecie starachowickim,
- powiat ostrowiecki,
- gminy Fałków, Ruda Maleniecka, Radoszyce, Smyków, część gminy Końskie położona na zachód od linii kolejowej, część gminy Stąporków położona na południe od linii kolejowej w powiecie koneckim,
- gminy Mniów i Zagnańsk w powiecie kieleckim,

w województwie łódzkim:

- gminy Łyszkowice, Kocierzew Południowy, Kiernoza, Chąsno, Nieborów, część gminy wiejskiej Łowicz położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 92 biegnącej od granicy miasta Łowicz do zachodniej granicy gminy oraz część gminy wiejskiej Łowicz położona na wschód od granicy miasta Łowicz i na północ od granicy gminy Nieborów w powiecie łowickim,
- gminy Cielądz, Rawa Mazowiecka z miastem Rawa Mazowiecka w powiecie rawskim,
- gminy Bolimów, Głuchów, Godzianów, Lipce Reymontowskie, Maków, Nowy Kawęczyn, Skierniewice, Słupia w powiecie skierniewickim,

- powiat miejski Skierniewice,
- gminy Mniszków, Paradyż, Sławno i Żarnów w powiecie opoczyńskim,
- gminy Czerniewice, Inowódz, Lubochnia, Rzeczyca, Tomaszów Mazowiecki z miastem Tomaszów Mazowiecki i Żelechlinek w powiecie tomaszowskim,
- gmina Aleksandrów w powiecie piotrkowskim,

w województwie pomorskim:

- gminy Ostaszewo, miasto Krynica Morska oraz część gminy Nowy Dwór Gdański położona na południowy - zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 55 biegnącą od południowej granicy gminy do skrzyżowania z drogą nr 7, następnie przez drogę nr 7 i S7 biegnącą do zachodniej granicy gminy w powiecie nowodworskim,
- gminy Lichnowy, Miłoradz, Nowy Staw, Malbork z miastem Malbork w powiecie malborskim,
- gminy Mikołajki Pomorskie, Stary Targ i Sztum w powiecie sztumskim,
- powiat gdański,
- Miasto Gdańsk,
- powiat tczewski,
- powiat kwidziński,

w województwie lubuskim:

- gminy Przytoczna, Pszczew, Skwierzyna i część gminy Trzciel położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 92 w powiecie międzyrzeckim,
- gminy Lubniewice i Krzeszyce w powiecie sulęcińskim,
- gminy Bogdaniec, Deszczno, Lubiszyn i część gminy Witnica położona na północny - wschód od drogi biegnącej od zachodniej granicy gminy od miejscowości Krześnica, przez miejscowości Kamień Wielki - Mościce -Witnica - Kłopotowo do południowej granicy gminy w powiecie gorzowskim,

w województwie dolnośląskim:

- gminy Bolesławiec z miastem Bolesławiec, Gromadka i Osiecznica w powiecie bolesławieckim,
- gmina Węgliniec w powiecie zgorzeleckim,
- gmina Chocianów i część gminy Przemków położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 12 w powiecie polkowickim,
- gmina Góra , Wąsosz, część gminy Niechlów położona na północny – wschód od linii wyznaczonej przez rzekę Barycz i część gminy Jemiello położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 323 w powiecie górskim,
- gmina Wińsko w powiecie wołowskim,
- gminy Ścinawa i Lubin z miastem Lubin w powiecie lubińskim,

w województwie wielkopolskim:

- gminy Krzemieniewo, Osieczna, Rydzyna, część gminy Lipno położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr S5, część gminy Święciechowa położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 12 oraz na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr S5 w powiecie leszczyńskim,
- powiat miejski Leszno,
- gminy Chrzypsko Wielkie, Międzychód, część gminy Sieraków położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 186 biegnącą od południowej granicy gminy do miejscowości Lutomek, a następnie na zachód od linii wyznaczonej przez drogę biegnącą od skrzyżowania z drogą nr 186 w miejscowości Lutomek biegnącą do skrzyżowania z ul. Leśną w miejscowości Lutom i dalej na zachód od ul. Leśnej biegnącej do wschodniej granicy gminy, część gminy Kwilcz położona na zachód linii wyznaczonej przez drogę nr 186 biegnącą od północnej granicy gminy do skrzyżowania z drogą nr 24, następnie na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 24 biegnącą od skrzyżowania z drogą nr 186 do skrzyżowania z drogą w miejscowości Pólko, i dalej na zachód od linii wyznaczonej przez drogę biegnącą od miejscowości Pólko przez miejscowość Wituchowo do południowej granicy gminy, w powiecie międzychodzkiem,

- gminy Lwówek, Kuślin, Opalenica, część gminy Miedzichowo położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 92, część gminy Nowy Tomyśl położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 305 w powiecie nowotomyskim,
- gminy Granowo, Grodzisk Wielkopolski i część gminy Kamieniec położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 308 w powiecie grodziskim,
- gminy Czempin, Kościan i miasto Kościan, Krzywiń, część gminy Śmigiel położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr S5 w powiecie kościańskim,
- powiat miejski Poznań,
- gminy Buk, Dopiewo, Komorniki, Tarnowo Podgórne, Stęszew, Swarzędz, Pobiedziska, Czerwonak, Mosina, miasto Luboń, miasto Puszczykowo i część gminy Kórnik położona na zachód od linii wyznaczonych przez drogi: nr S11 biegnącą od północnej granicy gminy do skrzyżowania z drogą nr 434 i drogę nr 434 biegnącą od tego skrzyżowania do południowej granicy gminy, część gminy Rokietnica położona na południowy zachód od linii kolejowej biegnącej od północnej granicy gminy w miejscowości Krzyszkowo do południowej granicy gminy w miejscowości Kiekrz oraz część gminy wiejskiej Murowana Goślina położona na południe od linii kolejowej biegnącej od północnej granicy miasta Murowana Goślina do północno-wschodniej granicy gminy w powiecie poznańskim,
- gmina Kiszkowo i część gminy Klecko położona na zachód od rzeki Mała Wełna w powiecie gnieźnieńskim,
- gminy Lubasz, Czarnków z miastem Czarnków, część gminy Połajewo na położona na północ od drogi łączącej miejscowości Chraplewo, Tarnówko-Boruszyn, Krosin, Jakubowo, Połajewo - ul. Ryczywolska do północno-wschodniej granicy gminy oraz część gminy Wieleń położona na południe od linii kolejowej biegnącej od wschodniej granicy gminy przez miasto Wieleń i miejscowość Herburtowo do zachodniej granicy gminy w powiecie czarnkowsko-trzcianeckim,
- gmina Kaźmierz część gminy Duszniki położona na południowy – wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 306 biegnącą od północnej granicy gminy do miejscowości Duszniki, a następnie na południe od linii wyznaczonej przez ul. Niewierską oraz drogę biegnącą przez miejscowość Niewierz do zachodniej granicy gminy, część gminy Ostroróg, położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 186 i 184 biegnące od granicy gminy do miejscowości Ostroróg, a następnie od miejscowości Ostroróg przez miejscowości Piaskowo – Rudki do południowej granicy gminy, część gminy Wronki położona na północ od linii wyznaczonej przez drogi nr 182 i 186, miasto Szamotuły i część gminy Szamotuły położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 306 do linii wyznaczonej przez wschodnią granicę miasta Szamotuły i na południe od linii kolejowej biegnącej od południowej granicy miasta Szamotuły, do południowo-wschodniej granicy gminy oraz część gminy Obrzycko położona na zachód od drogi nr 185 łączącej miejscowości Gaj Mały, Słapanowo i Obrzycko do północnej granicy miasta Obrzycko, a następnie na zachód od drogi przebiegającej przez miejscowość Chraplewo w powiecie szamotulskim,
- gmina Budzyń w powiecie chodzieskim,
- gminy Mieścisko, Skoki i Wągrowiec z miastem Wągrowiec w powiecie wągrowieckim,
- powiat pleszewski,
- gmina Zagórów w powiecie słupeckim,
- gmina Pyzdry w powiecie wrzesińskim,
- gminy Kotlin, Żerków i część gminy Jarocin położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogi nr S11 i 15 w powiecie jarocińskim,
- gmina Rozdrażew, część gminy Koźmin Wielkopolski położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 15, część gminy Krotoszyn położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 15 oraz na wschód od granic miasta Krotoszyn w powiecie krotoszyńskim,
- gminy Nowe Skalmierzyce, Raszków, Ostrów Wielkopolski z miastem Ostrów Wielkopolski w powiecie ostrowskim,
- powiat miejski Kalisz,

- gminy Blizanów, Stawiszyn, Żelazków, Ceków – Kolonia, Godziesze Wielkie, Koźminek, Lisków, Mycielin, Opatówek, Szczytniki w powiecie kaliskim,
- gmina Malanów i część gminy Tuliszków położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 72 w powiecie tureckim,
- gminy Rychwał, Rzgów, Grodziec, część gminy Stare Miasto położona na południe od linii wyznaczonej przez autostradę nr A2 w powiecie konińskim,

w województwie zachodniopomorskim:

- część gminy Dębno położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 126 biegnącą od zachodniej granicy gminy do skrzyżowania z drogą nr 23 w miejscowości Dębno, następnie na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 23 do skrzyżowania z ul. Jana Pawła II w miejscowości Cychry, następnie na północ od ul. Jana Pawła II do skrzyżowania z ul. Ogrodową i dalej na północ od linii wyznaczonej przez ul. Ogrodową, której przedłużenie biegnie do wschodniej granicy gminy w powiecie myśliborskim,
- gminy Chojna, Trzcińsko - Zdrój oraz część gminy Cedynia położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 124 biegnącą od zachodniej granicy gminy do miasta Cedynia, a następnie na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 125 biegnącą od miasta Cedynia do wschodniej granicy gminy w powiecie gryfińskim.

## 8. Szlovákia

Szlovákiában a következő, I. típusú, korlátozás alatt álló körzetek:

- the whole district of Vranov nad Topľou, except municipalities included in part II,
- the whole district of Humenné, except municipalities included in part II,
- the whole district of Snina,
- the whole district of Medzilaborce
- the whole district of Stropkov
- the whole district of Svidník, except municipalities included in part II,
- the whole district of Stará Ľubovňa, except municipalities included in part II,
- the whole district of whole Kežmarok,
- the whole district of Poprad,
- the whole district of Veľký Krtíš, except municipalities included in part II,
- in the whole district of Zvolen, except municipalities included in part II,
- the whole district of Detva, except municipalities included in part II,
- the whole district of Krupina, except municipalities included in part II,
- the whole district of Brezno.

## II. RÉSZ

### 1. Bulgária

Bulgáriában a következő, II. típusú, korlátozás alatt álló körzetek:

- the whole region of Haskovo,
- the whole region of Yambol,
- the whole region of Stara Zagora,
- the whole region of Pernik,
- the whole region of Kyustendil,
- the whole region of Plovdiv,
- the whole region of Pazardzhik,
- the whole region of Smolyan,
- the whole region of Dobrich,

- the whole region of Sofia city,
- the whole region of Sofia Province,
- the whole region of Blagoevgrad,
- the whole region of Razgrad,
- the whole region of Kardzhali,
- the whole region of Burgas excluding the areas in Part III,
- the whole region of Varna excluding the areas in Part III,
- the whole region of Silistra, excluding the areas in Part III,
- the whole region of Ruse, excluding the areas in Part III,
- the whole region of Veliko Tarnovo, excluding the areas in Part III,
- the whole region of Pleven, excluding the areas in Part III,
- the whole region of Targovishte, excluding the areas in Part III,
- the whole region of Shumen, excluding the areas in Part III,
- the whole region of Sliven, excluding the areas in Part III,
- the whole region of Vidin, excluding the areas in Part III.

## 2. Németország

Németországban a következő, II. típusú, korlátozás alatt álló körzetek:

Bundesland Brandenburg:

- Landkreis Oder-Spree:
  - Gemeinde Grunow-Dammendorf,
  - Gemeinde Mixdorf
  - Gemeinde Schlaubetal,
  - Gemeinde Neuzelle,
  - Gemeinde Neißemünde,
  - Gemeinde Lawitz,
  - Gemeinde Eisenhüttenstadt,
  - Gemeinde Vogelsang,
  - Gemeinde Ziltendorf,
  - Gemeinde Wiesenau,
  - Gemeinde Friedland,
  - Gemeinde Siehdichum
  - Gemeinde Müllrose,
  - Gemeinde Groß Lindow,
  - Gemeinde Brieskow-Finkenheerd,
  - Gemeinde Ragow-Merz,
  - Gemeinde Beeskow,
  - Gemeinde Rietz-Neuendorf mit den Gemarkungen Groß Rietz und Birkholz,
  - Gemeinde Tauche mit den Gemarkungen Stremmen, Ranzig, Trebatsch, Sabrodt, Sawall, Mitweide und Tauche,
- Landkreis Dahme-Spreewald:
  - Gemeinde Jamlitz,
  - Gemeinde Lieberose,
  - Gemeinde Schwielochsee mit den Gemarkungen Goyatz, Jessern, Lamsfeld, Ressen, Speichrow und Zaue,



- Landkreis Spree-Neiße:
    - Gemeinde Schenkendöbern mit den Gemarkungen Stakow, Reicherskreuz, Groß Drewitz, Sembten, Lauschütz, Krayne, Lübbinchen, Grano, Pinnow, Bärenklau, Schenkendöbern und Atterwasch,
    - Gemeinde Guben mit den Gemarkungen Bresinchen, Guben und Deulowitz,
    - Gemeinde Forst (Lausitz) mit den Gemarkungen Groß Bademeusel und Klein Bademeusel,
    - Gemeinde Groß Schacksdorf-Simmersdorf mit der Gemarkung Groß Schacksdorf,
    - Gemeinde Neiße-Malxetal mit den Gemarkungen Preschen und Jerischke,
    - Gemeinde Döbern,
    - Gemeinde Jämlitz-Klein Düben,
    - Gemeinde Tschernitz mit der Gemarkung Tschernitz,
  - Landkreis Märkisch-Oderland:
    - Gemeinde Zechin,
    - Gemeinde Bleyen-Genschmar,
    - Gemeinde Neuhardenberg,
    - Gemeinde Golzow,
    - Gemeinde Küstriner Vorland,
    - Gemeinde Alt Tucheband,
    - Gemeinde Reitwein,
    - Gemeinde Podelzig,
    - Gemeinde Letschin,
    - Gemeinde Gusow-Platkow,
    - Gemeinde Seelow,
    - Gemeinde Vierlinden,
    - Gemeinde Lindendorf mit den Gemarkungen Sachsendorf, Libbenichen und Dolgeln – östlich der B 167,
    - Gemeinde Fichtenhöhe mit der Gemarkung Carzig – östlich der B 167,
    - Gemeinde Lebus,
    - Gemeinde Müncheberg mit den Gemarkungen Jahnselfe, Trebnitz, Obersdorf, Münchehofe und Hermersdorf,
    - Gemeinde Märkische Höhe mit der Gemarkung Rindenwalde,
    - Gemeinde Bliesdorf mit der Gemarkung Metzdorf,
    - Gemarkung Neutrebbin mit den Gemarkungen Wuschewier, Altbarnim, Neutrebbin, Alltrebbin östlich der L 34 und Altewin östlich der L 34 und südwestlich der L 33,
  - kreisfreie Stadt Frankfurt (Oder),
- Bundesland Sachsen:
- Landkreis Görlitz:
    - Gemeinde Bad Muskau,
    - Gemeinde Boxberg/O.L. östlich des Straßenverlaufes K8472 bis Kaschel – S121 – Jahmen –Dürrbacher Straße – K8472 – Eselsberg – S131 – Boxberg – K8481,
    - Gemeinde Gablenz,
    - Gemeinde Görlitz nördlich der Bundesautobahn A4,
    - Gemeinde Groß Düben südlich des Straßenverlaufes S126 – Halbendorf – K8478,
    - Gemeinde Hähnichen,

- Gemeinde Hohendubrau östlich des Straßenverlaufes der Verbindungsstraße Buchholz-Gebelzig – S55,
- Gemeinde Horka
- Gemeinde Kodersdorf nördlich der Bundesautobahn A4,
- Gemeinde Krauschwitz i.d. O.L.,
- Gemeinde Kreba-Neudorf,
- Gemeinde Mücka östlich des Straßenverlaufes S55 - K8471 - Förstgen - K8472,
- Gemeinde Neißeaue,
- Gemeinde Niesky,
- Gemeinde Quitzdorf am See,
- Gemeinde Rietschen,
- Gemeinde Rothenburg/ O.L.,
- Gemeinde Schleife östlich des Straßenverlaufes S130 – S126,
- Gemeinde Schöpstal nördlich der Bundesautobahn A4,
- Gemeinde Trebendorf östlich der K8481,
- Gemeinde Vierkirchen nördlich der Bundesautobahn A4 und östlich der Verbindungsstraße Buchholz-Gebelzig,
- Gemeinde Waldhufen nördlich der Bundesautobahn A4,
- Gemeinde Weißkeißel,
- Gemeinde Weißwasser/O.L. östlich der K8481.

### 3. Észtország

Észtországban a következő, II. típusú, korlátozás alatt álló körzetek:

- Eesti Vabariik (välja arvatud Hiiu maakond).

### 4. Lettország

Lettországban a következő, II. típusú, korlátozás alatt álló körzetek:

- Ādažu novads,
- Aizputes novads Aizputes, Cīravas un Lažas pagasts, Kalvenes pagasta daļa uz rietumiem no ceļa pie Vārtājas upes līdz autoceļam A9, uz dienvidiem no autoceļa A9, uz rietumiem no autoceļa V1200, Kazdangas pagasta daļa uz rietumiem no ceļa V1200, P115, P117, V1296, Aizputes pilsēta,
- Aglonas novads,
- Aizkraukles novads,
- Aknīstes novads,
- Alojās novads,
- Alsungas novads,
- Alūksnes novads,
- Amatas novads,
- Apes novads,
- Auces novads,
- Babītes novads,
- Baldones novads,
- Baltinavas novads,
- Balvu novads,
- Bauskas novads,

- Beverīnas novads,
- Brocēnu novads,
- Burtnieku novads,
- Carnikavas novads,
- Cēsu novads
- Cesvaines novads,
- Ciblas novads,
- Dagdas novads,
- Daugavpils novads,
- Dobeles novads,
- Dundagas novads,
- Durbes novads,
- Engures novads,
- Ērgļu novads,
- Garkalnes novads,
- Grobiņas novada Bārtas pagasts,
- Gulbenes novads,
- Iecavas novads,
- Ikšķiles novads,
- Ilūkstes novads,
- Inčukalna novads,
- Jaunjelgavas novads,
- Jaunpiebalgas novads,
- Jaunpils novads,
- Jēkabpils novads,
- Jelgavas novads,
- Kandavas novads,
- Kārsavas novads,
- Ķeguma novads,
- Ķekavas novads,
- Kocēnu novads,
- Kokneses novads,
- Krāslavas novads,
- Krimuldas novads,
- Krustpils novads,
- Kuldīgas novada, Laidu pagasta daļa uz ziemeļiem no autoceļa V1296, Padures, Rumbas, Rendas, Kabiles, Vārmes, Pelču, Ēdoles, Ivandes, Kurmāles, Turlavas, Gudenieku un Snēpeles pagasts, Kuldīgas pilsēta,
- Lielvārdes novads,
- Līgatnes novads,
- Limbažu novads,
- Līvānu novads,
- Lubānas novads,
- Ludzas novads,

- Madonas novads,
- Mālpils novads,
- Mārupes novads,
- Mazsalacas novads,
- Mērsraga novads,
- Naukšēnu novads,
- Neretas novads,
- Ogres novads,
- Olaines novads,
- Ozolnieku novads,
- Pārgaujas novads,
- Pāvilostas novada Sakas pagasts, Pāvilostas pilsēta,
- Pļaviņu novads,
- Preiļu novads,
- Priekules novads,
- Priekuļu novads,
- Raunas novads,
- republikas pilsēta Daugavpils,
- republikas pilsēta Jelgava,
- republikas pilsēta Jēkabpils,
- republikas pilsēta Jūrmala,
- republikas pilsēta Rēzekne,
- republikas pilsēta Valmiera,
- Rēzeknes novads,
- Riebiņu novads,
- Rojas novads,
- Ropažu novads,
- Rucavas novada Dunikas pagasts,
- Rugāju novads,
- Rundāles novads,
- Rūjienas novads,
- Salacgrīvas novads,
- Salas novads,
- Salaspils novads,
- Saldus novads,
- Saulkrastu novads,
- Sējas novads,
- Siguldas novads,
- Skrīveru novads,
- Skrundas novada Raņķu pagasta daļa uz ziemeļiem no autoceļa V1272 līdz robežai ar Ventas upi, Skrundas pagasta daļa no Skrundas uz ziemeļiem no autoceļa A9 un austrumiem no Ventas upes,
- Smiltenes novads,

- Stopiņu novada daļa, kas atrodas uz austrumiem no autoceļa V36, P4 un P5, Acones ielas, Dauguļupes ielas un Dauguļupītes,
- Strenču novads,
- Talsu novads,
- Tērvetes novads,
- Tukuma novads,
- Vaiņodes novada Vaiņodes pagasts un Embūtes pagasta daļa uz dienvidiem autoceļa P116, P106,
- Valkas novads,
- Varakļānu novads,
- Vārkavas novads,
- Vecpiebalgas novads,
- Vecumnieku novads,
- Ventspils novads,
- Viesītes novads,
- Viļakas novads,
- Viļānu novads,
- Zilupes novads.

## 5. Litvānia

Litvānijā a következő, II. típusú, korlátozás alatt álló körzetek:

- Alytaus miesto savivaldybė,
- Alytaus rajono savivaldybė,
- Anykščių rajono savivaldybė,
- Akmenės rajono savivaldybė,
- Birštono savivaldybė,
- Biržų miesto savivaldybė,
- Biržų rajono savivaldybė,
- Druskininkų savivaldybė,
- Elektrėnų savivaldybė,
- Ignalinos rajono savivaldybė,
- Jonavos rajono savivaldybė,
- Joniškio rajono savivaldybė,
- Jurbarko rajono savivaldybė: Eržvilko, Girdžių, Jurbarko miesto, Jurbarkų, Raudonės, Šimkaičių, Skirsnemunės, Smalininkų, Veliuonos ir Viešvilės seniūnijos,
- Kaišiadorių rajono savivaldybė,
- Kalvarijos savivaldybė,
- Kauno miesto savivaldybė,
- Kauno rajono savivaldybė: Akademijos, Alšėnų, Batniavos, Ežerėlio, Domeikavos, Garliavos, Garliavos apylinkių, Karmėlavos, Kulautuvos, Lapių, Linksmakalnio, Neveronių, Raudondvario, Ringaudų, Rokų, Samylų, Taurakiemio, Vandžiogalos, Užliedžių, Vilkijos, ir Zapyškio seniūnijos, Babtų seniūnijos dalis į rytus nuo kelio A1, ir Vilkijos apylinkių seniūnijos dalis į vakarus nuo kelio Nr. 1907,
- Kazlų rūdos savivaldybė,
- Kelmės rajono savivaldybė,

- Kėdainių rajono savivaldybė: Dotnuvos, Gudžiūnų, Kėdainių miesto, Krakių, Pelėdnagių, Surviliškio, Šėtos, Truskavos, Vilainių ir Josvainių seniūnijos dalis į šiaurę ir rytus nuo kelio Nr. 229 ir Nr. 2032,
- Klaipėdos rajono savivaldybė: Judrėnų, Endriejavo ir Veiviržėnų seniūnijos,
- Kupiškio rajono savivaldybė,
- Kretingos rajono savivaldybė,
- Lazdijų rajono savivaldybė,
- Marijampolės savivaldybė,
- Mažeikių rajono savivaldybė,
- Molėtų rajono savivaldybė,
- Pagėgių savivaldybė,
- Pakruojo rajono savivaldybė,
- Panevėžio rajono savivaldybė,
- Panevėžio miesto savivaldybė,
- Pasvalio rajono savivaldybė,
- Radviliškio rajono savivaldybė,
- Rietavo savivaldybė,
- Prienų rajono savivaldybė,
- Plungės rajono savivaldybė: Žlibinų, Stalgėnų, Nausodžio, Plungės miesto, Šateikių ir Kulių seniūnijos,
- Raseinių rajono savivaldybė: Betygalos, Girkalnio, Kalnujų, Nėmakščių, Pagojukų, Paliepių, Raseinių miesto, Raseinių, Šiluvos, Viduklės seniūnijos,
- Rokiškio rajono savivaldybė,
- Skuodo rajono savivaldybės: Aleksandrijos, Ylakių, Lenkimų, Mosėdžio, Skuodo ir Skuodo miesto seniūnijos,
- Šakių rajono savivaldybė,
- Šalčininkų rajono savivaldybė,
- Šiaulių miesto savivaldybė,
- Šiaulių rajono savivaldybė,
- Šilutės rajono savivaldybė,
- Širvintų rajono savivaldybė,
- Šilalės rajono savivaldybė,
- Švenčionių rajono savivaldybė,
- Tauragės rajono savivaldybė,
- Telšių rajono savivaldybė,
- Trakų rajono savivaldybė,
- Ukmergės rajono savivaldybė,
- Utenos rajono savivaldybė,
- Varėnos rajono savivaldybė,
- Vilniaus miesto savivaldybė,
- Vilniaus rajono savivaldybė,
- Vilkaviškio rajono savivaldybė,
- Visagino savivaldybė,
- Zarasų rajono savivaldybė.

## 6. Magyarország

Magyarországon a következő, II. típusú, korlátozás alatt álló körzetek:

- Békés megye 950150, 950250, 950350, 950450, 950550, 950650, 950660, 950750, 950850, 950860, 951050, 951150, 951250, 951260, 951350, 951450, 951460, 951550, 951650, 951750, 952150, 952250, 952350, 952450, 952550, 952650, 953250, 953260, 953270, 953350, 953450, 953550, 953560, 953950, 954050, 954060, 954150, 956250, 956350, 956450, 956550, 956650 és 956750 kódszámú vadgazdálkodási egységeinek teljes területe,
- Borsod-Abaúj-Zemplén megye valamennyi vadgazdálkodási egységének teljes területe,
- Fejér megye 403150, 403160, 403260, 404250, 404550, 404560, 405450, 405550, 405650, 406450 és 407050 kódszámú vadgazdálkodási egységeinek teljes területe,
- Hajdú-Bihar megye valamennyi vadgazdálkodási egységének teljes területe,
- Heves megye valamennyi vadgazdálkodási egységének teljes területe,
- Jász-Nagykun-Szolnok megye 750250, 750550, 750650, 750750, 750850, 750970, 750980, 751050, 751150, 751160, 751250, 751260, 751350, 751360, 751450, 751460, 751470, 751550, 751650, 751750, 751850, 751950, 752150, 752250, 752350, 752450, 752460, 752550, 752560, 752650, 752750, 752850, 752950, 753060, 753070, 753150, 753250, 753310, 753450, 753550, 753650, 753660, 753750, 753850, 753950, 753960, 754050, 754150, 754250, 754360, 754370, 754850, 755550, 755650 és 755750 kódszámú vadgazdálkodási egységeinek teljes területe,
- Komárom-Esztergom megye: 251950, 252050, 252350, 252450, 252460, 252550, 252650, 252750, 252850, 252860, 252950, 252960, 253050, 253150, 253250, 253350, 253450 és 253550 kódszámú vadgazdálkodási egységeinek teljes területe,
- Nógrád megye valamennyi vadgazdálkodási egységeinek teljes területe,
- Pest megye 570150, 570250, 570350, 570450, 570550, 570650, 570750, 570850, 570950, 571050, 571150, 571250, 571350, 571650, 571750, 571760, 571850, 571950, 572050, 573550, 573650, 574250, 577250, 580050 és 580150 kódszámú vadgazdálkodási egységeinek teljes területe,
- Szabolcs-Szatmár-Bereg megye valamennyi vadgazdálkodási egységének teljes területe.

## 7. Lengyelország

Lengyelországban a következő, II. típusú, korlátozás alatt álló körzetek:

w województwie warmińsko-mazurskim:

- gminy Kalinowo, Stare Juchy, Prostki oraz gmina wiejska Elk w powiecie elckim,
- powiat elbląski,
- powiat miejski Elbląg,
- powiat gołdapski,
- powiat piski,
- powiat bartoszycki,
- gminy Biskupiec, Jeziorany, Kolno, część gminy Olsztynek położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr S51 biegnącą od wschodniej granicy gminy do miejscowości Ameryka oraz na zachód od linii wyznaczonej przez drogę biegnącą od skrzyżowania z drogą S51 do północnej granicy gminy, łączącej miejscowości Mańki – Mycyny – Ameryka w powiecie olsztyńskim,
- powiat ostródzki,
- powiat olecki,
- powiat giżycki,
- powiat braniewski,
- powiat kętrzyński,
- gminy Lubomino i Orneta w powiecie lidzbarskim,
- gmina Nidzica i część gminy Kozłowo położona na północ od linii wyznaczonej przez linię kolejową w powiecie nidzickim,

- gminy Dźwierzuty, Jedwabno, Pasym, Szczytno i miasto Szczytno i Świętajno w powiecie szczywieńskim,
- powiat mrągowski,
- gminy Lubawa, miasto Lubawa, Zalewo, miasto Iława i część gminy wiejskiej Iława położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 521 biegnącą od zachodniej granicy gminy do skrzyżowania z drogą łączącą miejscowości Szymbark - Ząbrowo - Segnowy - Laseczno - Gulb, a następnie na wschód od linii wyznaczonej przez drogę łączącą miejscowości Szymbark - Ząbrowo - Segnowy - Laseczno - Gulb biegnącą do południowej granicy gminy w powiecie iławskim,
- część gminy wiejskiej Nowe Miasto Lubawskie położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę biegnącą od zachodniej granicy gminy do miejscowości Lekarty, a następnie na północny -wschód od linii wyznaczonej przez drogę łączącą miejscowości Lekarty - Nowy Dwór Bratiański biegnącą do północnej granicy gminy miejskiej Nowe Miasto Lubawskie oraz na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 538, część gminy Grodziczno położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 538 w powiecie nowomiejskim,
- powiat węgorzewski,
- część gminy Rybno położona na północ od linii kolejowej, część gminy wiejskiej Działdowo położona na północ od linii wyznaczonej przez linie kolejowe biegnące od wschodniej do zachodniej granicy gminy w powiecie działdowskim,

w województwie podlaskim:

- powiat bielski,
- powiat grajewski,
- powiat moniecki,
- powiat sejneński,
- gminy Łomża, Piątница, Jedwabne, Przytuły i Wizna w powiecie łomżyńskim,
- powiat miejski Łomża,
- powiat siemiatycki,
- powiat hajnowski,
- gminy Ciechanowiec, Klukowo, Szepietowo, Kobylin-Borzymy, Nowe Piekuty, Sokoły i część gminy Kulesze Kościelne położona na północ od linii wyznaczonej przez linię kolejową w powiecie wysokomazowieckim,
- gmina Rutki i część gminy Kołaki Kościelne położona na północ od linii wyznaczonej przez linię kolejową w powiecie zambrowskim,
- gminy Mały Potok i Stawiski w powiecie kolneńskim,
- powiat białostocki,
- powiat suwalski,
- powiat miejski Suwałki,
- powiat augustowski,
- powiat sokólski,
- powiat miejski Białystok,

w województwie mazowieckim:

- gminy Domanice, Korczew, Kotuń, Mordy, Paprotnia, Przesmyki, Siedlce, Skórzec, Wiśniew, Wodynie, Zbuczyn w powiecie siedleckim,
- powiat miejski Siedlce,
- gminy Ceranów, Jabłonna Lacka, Kosów Lacki, Repki, Sabnie, Sterdyń w powiecie sokołowskim,
- powiat łosicki,
- powiat sochaczewski,



- gminy Policzna, Przyłęk, Tczów i Zwolen w powiecie zwoleńskim,
  - powiat kozienicki,
  - gminy Chotcza i Solec nad Wisłą w powiecie lipskim,
  - gminy Gózd, Jastrzębia, Jedlnia Letnisko, Pionki z miastem Pionki, Skaryszew, Jedlińsk, Przytyk, Zakrzew, część gminy Iłża położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 9, część gminy Wolanów położona na północ od drogi nr 12 w powiecie radomskim,
  - gminy Bodzanów, Słubice, Wyszogród i Mała Wieś w powiecie plockim,
  - powiat nowodworski,
  - gminy Czerwińsk nad Wisłą, Naruszewo, Załuski w powiecie płońskim,
  - gminy: miasto Kobyłka, miasto Marki, miasto Ząbki, miasto Zielonka w powiecie wołomińskim,
  - gminy Borowie, Garwolin z miastem Garwolin, Miastków Kościelny, Parysów, Pilawa, część gminy Wilga położona na północ od linii wyznaczonej przez rzekę Wilga biegnącą od wschodniej granicy gminy do ujścia do rzeki Wisły, część gminy Górzno położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę łączącą miejscowości Łąki i Górzno biegnącą od wschodniej granicy gminy, następnie od miejscowości Górzno na północ od drogi nr 1328W biegnącej do drogi nr 17, a następnie na północ od linii wyznaczonej przez drogę biegnącą
  - od drogi nr 17 do zachodniej granicy gminy przez miejscowości Józefów i Kobyła Wola w powiecie garwolińskim,
  - gminy Boguty – Pianki, Zaręby Kościelne, Nur i część gminy Małkinia Górna położona na południe od rzeki Brok w powiecie ostrowskim,
  - gminy Chlewiska i Szydłowiec w powiecie szydlowieckim,
  - gminy Cegłów, Dębe Wielkie, Halinów, Latowicz, Mińsk Mazowiecki i miasto Mińsk Mazowiecki, Mrozy, Siennica, miasto Sulejówek w powiecie mińskim,
  - powiat otwocki,
  - powiat warszawski zachodni,
  - powiat legionowski,
  - powiat piaseczyński,
  - powiat pruszkowski,
  - powiat grójecki,
  - powiat grodziski,
  - powiat żyrardowski,
  - powiat białobrzegi,
  - powiat przysuski,
  - powiat miejski Warszawa,
- w województwie lubelskim:
- powiat bialski,
  - powiat miejski Biała Podlaska,
  - gminy Batorz, Godziszów, Janów Lubelski, Modliborzyce i Potok Wielki w powiecie janowskim,
  - gminy Janowiec, Kazimierz Dolny, Końskowola, Kurów, Markuszów, Nałęczów, Puławy z miastem Puławy, Wąwolnica i Żyrzyn w powiecie puławskim,
  - gminy Nowodwór, miasto Dęblin i część gminy Ryki położona na południe od linii wyznaczonej przez linię kolejową powiecie ryckim,
  - gminy Adamów, Krzywdą, Stoczek Łukowski z miastem Stoczek Łukowski, Wola Mysłowska, Trzebieszów, Stanin, Wojcieszków, gmina wiejska Łuków i miasto Łuków w powiecie łukowskim,

- powiat lubelski,
  - powiat miejski Lublin,
  - gminy Niedźwiada, Ostrówek, Ostrów Lubelski, Serniki, Uścimów i Lubartów z miastem Lubartów w powiecie lubartowskim,
  - powiat łęczyński,
  - powiat świdnicki,
  - gminy Fajslawice, Gorzków, Izbica, Krasnystaw z miastem Krasnystaw, Kraśniczyn, Łopiennik Górny, Siennica Różana i część gminy Żółkiewka położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 842 w powiecie krasnostawskim,
  - gminy Chełm, Ruda – Huta, Sawin, Rejowiec, Rejowiec Fabryczny z miastem Rejowiec Fabryczny, Siedliszcze, Wierzbica, Żmudź, Dorohusk, Dubienka, Kamień, Leśniowice, Wojsławice w powiecie chełmskim,
  - powiat miejski Chełm,
  - powiat kraśnicki,
  - powiat opolski,
  - powiat parczewski,
  - powiat włodawski,
  - powiat radzyński,
  - powiat miejski Zamość,
  - gminy Sitno, Skierbieszów, Stary Zamość, Zamość w powiecie zamojskim
- w województwie podkarpackim:
- powiat stalowowolski,
  - gminy Oleszyce, Lubaczów z miastem Lubaczów, Wielkie Oczy w powiecie lubaczowskim,
  - część gminy Kamień położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 19, część gminy Sokołów Małopolski położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 875 w powiecie rzeszowskim,
  - gminy Cmolas i Majdan Królewski w powiecie kolbuszowskim,
  - gminy Grodzisko Dolne, część gminy wiejskiej Leżajsk położona na południe od miasta Leżajsk oraz na zachód od linii wyznaczonej przez rzekę San, w powiecie leżajskim,
  - gmina Jarocin, część gminy Harasiuki położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 1048 R, część gminy Ulanów położona na północ od linii wyznaczonej przez rzekę Tanew, część gminy Nisko położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 19 oraz na północ od linii wyznaczonej przez linię kolejową biegnącą od wschodniej granicy gminy do skrzyżowania z drogą nr 19, część gminy Jeżowe położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 19 w powiecie niżańskim,
  - powiat tarnobrzeski,
  - część gminy wiejskiej Przeworsk położona na zachód od miasta Przeworsk i na zachód od linii wyznaczonej przez autostradę A4 biegnącą od granicy z gminą Tryńcza do granicy miasta Przeworsk, część gminy Zarzecze położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 1594R biegnącą od północnej granicy gminy do miejscowości Zarzecze oraz na południe od linii wyznaczonej przez drogi nr 1617R oraz 1619R biegnącą do południowej granicy gminy oraz na północ od linii wyznaczonej przez rzekę Mlecza w powiecie przeworskim,
- w województwie pomorskim:
- gminy Dzierzgoń i Stary Dzierzgoń w powiecie sztumskim,
  - gmina Stare Pole w powiecie malborskim,
  - gminy Stegny, Sztutowo i część gminy Nowy Dwór Gdański położona na północny - wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 55 biegnącą od

- południowej granicy gminy do skrzyżowania z drogą nr 7, następnie przez drogę nr 7 i S7 biegnącą do zachodniej granicy gminy w powiecie nowodworskim,

w województwie świętokrzyskim:

- gmina Tarłów i część gminy Ożarów położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 74 w powiecie opatowskim,
- część gminy Brody położona na zachód od linii kolejowej biegnącej od miejscowości Marcule i od północnej granicy gminy przez miejscowości Klepacze i Karczma Kunowska do południowej granicy gminy oraz na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 9 i na północny - wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 0618T biegnącą od północnej granicy gminy do skrzyżowania w miejscowości Lipie oraz przez drogę biegnącą od miejscowości Lipie do wschodniej granicy gminy i część gminy Mirzec położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 744 biegnącą od południowej granicy gminy do miejscowości Tychów Stary a następnie przez drogę nr 0566T biegnącą od miejscowości Tychów Stary w kierunku północno – wschodnim do granicy gminy w powiecie starachowickim,
- gmina Gowarczów, część gminy Końskie położona na wschód od linii kolejowej, część gminy Stąporków położona na północ od linii kolejowej w powiecie koneckim,

w województwie lubuskim:

- powiat wschowski,
- gmina Kostrzyn nad Odrą i część gminy Witnica położona na południowy zachód od drogi biegnącej od zachodniej granicy gminy od miejscowości Krześnica, przez miejscowości Kamień Wielki - Mościce - Witnica - Kłopotowo do południowej granicy gminy w powiecie gorzowskim,
- gminy Gubin z miastem Gubin, Maszewo i część gminy Bytnica położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 1157F w powiecie krośnieńskim,
- powiat ślubicki,
- gminy Słońsk, Sulęcín i Torzym w powiecie sulęcińskim,
- gminy Bledzew i Międzyrzecz w powiecie międzyrzeckim,
- gminy Kolsko, część gminy Kożuchów położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę 283 biegnącą od wschodniej granicy gminy do skrzyżowania z drogą nr 290 i na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 290 biegnącej od miasta Miłocin Dolny do zachodniej granicy gminy, część gminy Bytom Odrzański położona na północny zachód od linii wyznaczonej przez drogi nr 293 i 326, część gminy Nowe Miasteczko położona na zachód od linii wyznaczonych przez drogi 293 i 328, część gminy Siedlisko położona na północny zachód od linii wyznaczonej przez drogę biegnącą od rzeki Odry przy południowe granicy gminy do drogi nr 326 łączącej się z drogą nr 325 biegnącą w kierunku miejscowości Różanówka do skrzyżowania z drogą nr 321 biegnącą od tego skrzyżowania w kierunku miejscowości Bielawy, a następnie przedłużoną przez drogę przeciwpożarową biegnącą od drogi nr 321 w miejscowości Bielawy do granicy gminy w powiecie nowosolskim,
- gminy Nowogród Bobrzański, Trzebiechów, część gminy Bojadła położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 278 biegnącą od wschodniej granicy gminy do skrzyżowania z drogą nr 282 i na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 282 biegnącej od miasta Bojadła do zachodniej granicy gminy, część gminy Sulechów położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr S3 oraz na południe od linii wyznaczonej przez drogę łączącą miejscowości Kępsko - Buków biegnącą od zachodniej granicy gminy do miejscowości Buków, a następnie na wschód od linii wyznaczonej przez drogę łączącą miejscowości Buków – Miłkowo biegnącą od miejscowości Buków do północnej granicy gminy w powiecie zielonogórskim,
- powiat żarski,
- gminy Brzeźnica, Iłowa, Małomice, Szprotawa, Wymiarki, Żagań, miasto Żagań, miasto Gozdnicza, część gminy Niegosławice położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 328 w powiecie żagańskim,
- gmina Łągów, część gminy Lubrza położona na północ od linii wyznaczonej przez autostradę A2 i część gminy Świebodzin położona na północ od linii wyznaczonej przez autostradę A2w powiecie świebodzińskim,

w województwie dolnośląskim:

- gmina Pęcław, część gminy Kotla położona na północ od linii wyznaczonej przez rzekę Krzycki Rów, część gminy wiejskiej Głogów położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogi nr 12, 319 oraz 329, część miasta Głogów położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 12 w powiecie głogowskim,
- gminy Grębocice i Polkowice w powiecie polkowickim,
- gmina Rudna w powiecie lubińskim,
- część gminy Niechlów położona na południowy – zachód od linii wyznaczonej przez rzekę Barycz, część gminy Jemielno położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 323 w powiecie górowskim,

w województwie wielkopolskim:

- gminy Przemęt i Wolsztyn w powiecie wolsztyńskim,
- gmina Wielichowo część gminy Kamieniec położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 308 i część gminy Rakoniewice położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 305 w powiecie grodziskim,
- gminy Wijewo, Włoszakowice, część gminy Lipno położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr S5 i część gminy Świąciechowa położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 12 oraz na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr S5 w powiecie leszczyńskim,
- część gminy Śmigiel położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr S5, w powiecie kościańskim,
- powiat obornicki,
- część gminy Połajewo na położona na południe od drogi łączącej miejscowości Chraplewo, Tarnówko-Boruszyn, Krosin, Jakubowo, Połajewo - ul. Ryczywolska do północno-wschodniej granicy gminy w powiecie czarnkowsko-trzcianeckim,
- gmina Suchy Las, część gminy wiejskiej Murowana Goślina położona na północ od linii kolejowej biegnącej od północnej granicy miasta Murowana Goślina do północno-wschodniej granicy gminy oraz część gminy Rokietnica położona na północ i na wschód od linii kolejowej biegnącej od północnej
- granicy gminy w miejscowości Krzyszkowo do południowej granicy gminy w miejscowości Kiekrz w powiecie poznańskim,
- gmina Pniewy, część gminy Duszniki położona na północny – zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 306 biegnącą od północnej granicy gminy do miejscowości Duszniki, a następnie na północ od linii wyznaczonej przez ul. Niewierską oraz drogę biegnącą przez miejscowość Niewierz do zachodniej granicy gminy, część gminy Ostroróg położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 186 i 184 biegnące od granicy gminy do miejscowości Ostroróg, a następnie od miejscowości Ostroróg przez miejscowości Piaskowo – Rudki do południowej granicy gminy, część gminy Wronki położona na południe od linii wyznaczonej przez drogi nr 182 i 186, część gminy Szamotuły położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 306 oraz na wschód od wschodniej granicy miasta Szamotuły i na północ od linii kolejowej biegnącej od południowej granicy miasta Szamotuły do południowo-wschodniej granicy gminy oraz część gminy Obrzycko położona na wschód od drogi nr 185 łączącej miejscowości Gaj Mały, Słapanowo i Obrzycko do północnej granicy miasta Obrzycko, a następnie na wschód od drogi przebiegającej przez miejscowość Chraplewo w powiecie szamotulskim,
- część gminy Sieraków położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 186 biegnącą od południowej granicy gminy do miejscowości Lutomek, a następnie na wschód od linii wyznaczonej przez drogę biegnącą od skrzyżowania z drogą nr 186 w miejscowości Lutomek biegnącą do skrzyżowania z ul. Leśną w miejscowości Lutom i dalej na wschód od ul. Leśnej biegnącej do wschodniej granicy gminy, część gminy Kwilcz położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 186 biegnącą od północnej granicy gminy do skrzyżowania z drogą nr 24, następnie na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 24 biegnącą od skrzyżowania z drogą nr 186 do skrzyżowania z drogą w miejscowości Pólko, i dalej na wschód od linii wyznaczonej przez drogę biegnącą od miejscowości Pólko przez miejscowość Wituchowo do południowej granicy gminy w powiecie międzychodzkiem

w województwie łódzkim:

- gminy Białaczów, Drzewica, Opoczno i Poświętne w powiecie opoczyńskim,
- gminy Biała Rawska, Regnów i Sadkowiec w powiecie rawskim,
- gmina Kowiesy w powiecie skierniewickim,

w województwie zachodniopomorskim:

- gmina Boleszkowice i część gminy Dębno położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 126 biegnącą od zachodniej granicy gminy do skrzyżowania z drogą nr 23 w miejscowości Dębno, następnie na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 23 do skrzyżowania z ul. Jana Pawła II w miejscowości Cychry, następnie na południe od ul. Jana Pawła II do skrzyżowania z ul. Ogrodową i dalej na południe od linii wyznaczonej przez ul. Ogrodową, której przedłużenie biegnie do wschodniej granicy gminy w powiecie myśliborskim,
- gminy Mieszkowice, Moryń, część gminy Cedynia położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 124 biegnącą od zachodniej granicy gminy do miasta Cedynia, a następnie na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 125 biegnącą od miasta Cedynia do wschodniej granicy gminy w powiecie gryfińskim.

## 8. Szlovákia

Szlovákiában a következő, III. típusú, korlátozás alatt álló körzetek:

- the whole district of Gelnica,
- the whole district of Spišská Nová Ves,
- the whole district of Levoča,
- in the whole district of Michalovce,
- the whole district of Košice-okolie,
- the whole district of Rožnava,
- the whole city of Košice,
- the whole district of Sobrance,
- in the district of Vranov nad Topľou, the whole municipalities of Zámutoľ, Rudľov, Jusková Voľa, Banské, Cabov, Davidov, Kamenná Poruba, Vechec, Čakľov, Solľ, Komárany, Čičava, Nižný Kručov, Vranov nad Topľou, Sačurov, Sečovská Polianka, Dlhé Klčovo, Nižný Hrušov, Poša, Nižný Hrabovec, Hencovce, Kučín, Majerovce, Sedľiská, Kladzany and Tovarnianska Polianka, Herrmanovce nad Topľou, Petrovce, Pavľovce, Hanušovce nad Topľou, Medzianky, Radvanovce, Babie, Vlača, Ďurďoš, Prosačov, Remeniny,
- Skrabské, Bystré, Petkovce, Michalok, Vyšný Žipov, Čierne nad Topľou, Zlatník, Hlinné, Jastrabie nad Topľou, Merník, Ondavské Maťašovce, Tovarné,
- in the district of Humenné the whole municipalities of Hudcovce, Brekov, Jasenov, Ptičie, Chľmec, Porúbka,
- the whole district of Prešov,
- in the whole district of Sabinov,
- in the district of Svidník, the whole municipalities of Dukovce, Želmanovce, Kuková, Kalnište, Lužany pri Ondave, Lúčka, Giraltoľvce, Kračúnovce, Železník, Kobylince, Mičakovce,
- the whole district of Bardejov,
- in the district of Stará Ľubovňa, the whole municipalities of Kyjov, Pusté Pole, Šarišské Jastrabie, Čirč, Ruská Voľa nad Popradom, Obručné, Vislanka, Ďurková, Plaveč, Ľubotín, Orľov,

- the whole district of Revúca,
- the whole district of Rimavská Sobota,
- in the district of Veľký Krtíš, the whole municipalities of Luboriečka, Muľa, Dolná Strehová, Závada, Pravica, Chrtány, Senné, Brusník, Horná Strehová, Slovenské Kľačany, Vieska, Veľký Lom, Suché Brezovo, Horné Strháre, Dolné Strháre, Modrý Kameň, Veľký Krtíš, Veľké Zlievce, Malé Zlievce, Veľké Stračiny, Malé Stračiny, Bušince, Čeláre, Gabušovce, Zombor, Olováry, Malý Krtíš, Nová Ves, Šuľa, Červeňany, Sucháň, Dačov Lom,
- the whole district of Lučenec,
- the whole district of Poltár
- in the district of Zvolen, the whole municipalities Lešť, Pliešovce
- in the district of Detva, the whole municipalities of Stará Huta, Vígľašská Huta,- Kalinka, Slatinské Lazy, Stožok, Klokoč, Vígľaš, Detva,
- in the district of Krupina the whole municipalities of Senohrad, Horné Mladonice, Dolné Mladonice, Čekovce, Lackov.

### III. RÉSZ

#### 1. Bulgária

Bulgáriában a következő, III. típusú, korlátozás alatt álló körzetek:

- the whole region of Gabrovo,
- the whole region of Lovech,
- the whole region of Montana,
- the Pleven region:
  - the whole municipality of Belene
  - the whole municipality of Gulyantzi
  - the whole municipality of Dolna Mitropolia
  - the whole municipality of Dolni Dabnik
  - the whole municipality of Iskar
  - the whole municipality of Knezha
  - the whole municipality of Nikopol
  - the whole municipality of Pordim
  - the whole municipality of Cherven bryag,
- the Ruse region:
  - the whole municipality of Dve mogili,
- the Shumen region:
  - the whole municipality of Veliki Preslav,
  - the whole municipality of Venetz,
  - the whole municipality of Varbitza,
  - the whole municipality of Kaolinovo,
  - the whole municipality of Novi pazar,
  - the whole municipality of Smyadovo,
  - the whole municipality of Hitrino,
- the Silistra region:
  - the whole municipality of Alfatar,
  - the whole municipality of Glavnitza,

- the whole municipality of Dulovo
- the whole municipality of Kaynardzha,
- the whole municipality of Tutrakan,
- the Sliven region:
  - the whole municipality of Kotel,
  - the whole municipality of Nova Zagora,
  - the whole municipality of Tvarditza,
- the Targovishte region:
  - the whole municipality of Antonovo,
  - the whole municipality of Omurtag,
  - the whole municipality of Opaka,
- the Vidin region,
  - the whole municipality of Belogradchik,
  - the whole municipality of Boynitza,
  - the whole municipality of Bregovo,
  - the whole municipality of Gramada,
  - the whole municipality of Dimovo,
  - the whole municipality of Kula,
  - the whole municipality of Makresh,
  - the whole municipality of Novo selo,
  - the whole municipality of Ruzhintzi,
  - the whole municipality of Chuprene,
- the Veliko Tarnovo region:
  - the whole municipality of Veliko Tarnovo,
  - the whole municipality of Gorna Oryahovitza,
  - the whole municipality of Elena,
  - the whole municipality of Zlataritza,
  - the whole municipality of Lyaskovetz,
  - the whole municipality of Pavlikeni,
  - the whole municipality of Polski Trambesh,
  - the whole municipality of Strazhitza,
  - the whole municipality of Suhindol,
- the whole region of Vratza,
- in Varna region:
  - the whole municipality of Avren,
  - the whole municipality of Beloslav,
  - the whole municipality of Byala,
  - the whole municipality of Dolni Chiflik,
  - the whole municipality of Devnya,
  - the whole municipality of Dalgopol,
  - the whole municipality of Provadia,
  - the whole municipality of Suvorovo,

- the whole municipality of Varna,
- the whole municipality of Vetrino,
- in Burgas region:
  - the whole municipality of Burgas,
  - the whole municipality of Kameno,
  - the whole municipality of Malko Tarnovo,
  - the whole municipality of Primorsko,
  - the whole municipality of Sozopol,
  - the whole municipality of Sredets,
  - the whole municipality of Tsarevo,
  - the whole municipality of Sungurlare,
  - the whole municipality of Ruen,
  - the whole municipality of Aytos.

## 2. Olaszország

Olaszországban a következő, III. típusú, korlátozás alatt álló körzetek:

- tutto il territorio della Sardegna.

## 3. Lettország

Lettországban a következő, III. típusú, korlátozás alatt álló körzetek:

- Aizputes novada Kalvenes pagasta daļa uz austrumiem no ceļa pie Vārtājas upes līdz autoceļam A9, uz ziemeļiem no autoceļa A9, uz austrumiem no autoceļa V1200, Kazdangas pagasta daļa uz austrumiem no ceļa V1200, P115, P117, V1296,
- Kuldīgas novada, Laidu pagasta daļa uz dienvidiem no autoceļa V1296,
- Skrundas novada Rudbāržu, Nīkrāces pagasts, Raņķu pagasta daļa uz dienvidiem no autoceļa V1272 līdz robežai ar Ventas upi, Skrundas pagasts (izņemot pagasta daļa no Skrundas uz ziemeļiem no autoceļa A9 un austrumiem no Ventas upes), Skrundas pilsēta,
- Vaiņodes novada Embūtes pagasta daļa uz ziemeļiem autoceļa P116, P106.

## 4. Litvānija

Litvānijā a következő, III. típusú, korlátozás alatt álló körzetek:

- Jurbarko rajono savivaldybė: Seredžiaus ir Juodaičių seniūnijos,
- Kauno rajono savivaldybė: Čekiškės seniūnija, Babtų seniūnijos dalis į vakarus nuo kelio A1 ir Vilkijos apylinkių seniūnijos dalis į rytus nuo kelio Nr. 1907,
- Kėdainių rajono savivaldybė: Pernaravos seniūnija ir Josvainių seniūnijos pietvakarinė dalis tarp kelio Nr. 229 ir Nr. 2032,
- Plungės rajono savivaldybė: Alsėdžių, Babrungo, Paukštakių, Platelių ir Žemaičių Kalvarijos seniūnijos,
- Raseinių rajono savivaldybė: Ariogalos ir Ariogalos miesto seniūnijos,
- Skuodo rajono savivaldybės: Barstyčių, Notėnų ir Šačių seniūnijos.

## 5. Lengyelország

Lengyelországban a következő, III. típusú, korlátozás alatt álló körzetek:

w województwie warmińsko-mazurskim:

- gminy Kiwity i Lidzbark Warmiński z miastem Lidzbark Warmiński w powiecie lidzbarskim,



- gminy Barczewo, Gietrzwałd, Jonkowo, Dywity, Dobre Miasto, Purda, Stawiguda, Świątki, część gminy Olsztynek położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr S51 biegnącą od wschodniej granicy gminy do miejscowości Ameryka oraz na wschód od linii wyznaczonej przez drogę biegnącą od skrzyżowania z drogą S51 do północnej granicy gminy, łączącej miejscowości Mańki – Mycyny – Ameryka w powiecie olsztyńskim,
- powiat miejski Olsztyn,

w województwie mazowieckim:

- gminy Łaskarzew z miastem Łaskarzew, Maciejowice, Sobolew, Trojanów, Żelechów, część gminy Wilga położona na południe od linii wyznaczonej przez rzekę Wilga biegnącą od wschodniej granicy gminy do ujścia do rzeki Wisły, część gminy Górzno położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę łączącą miejscowości Łąki i Górzno biegnącą od wschodniej granicy gminy, następnie od miejscowości Górzno na południe od drogi nr 1328W biegnącej do drogi nr 17, a następnie na południe od linii wyznaczonej przez drogę biegnącą od drogi nr 17 do zachodniej granicy gminy przez miejscowości Józefów i Kobyła Wola w powiecie garwolińskim,
- część gminy Iłża położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 9 w powiecie radomskim,
- gmina Kazanów w powiecie zwoleńskim,
- gminy Ciepiałów, Lipsko, Rzecznów i Sienno w powiecie lipskim,

w województwie lubelskim:

- powiat tomaszowski,
- gmina Białopole w powiecie chełmskim,
- gmina Rudnik i część gminy Żółkiewka położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 842 w powiecie krasnostawskim,
- gminy Adamów, Grabowiec, Komarów – Osada, Krasnobród, Łabunie, Miączyn, Nielisz, Radecznica, Sułów, Szczepreszyn, Zwierzyniec w powiecie zamojskim,
- powiat biłgorajski,
- powiat hrubieszowski,
- gminy Dzwola i Chrzanów w powiecie janowskim,
- gmina Serokomla w powiecie łukowskim,
- gminy Abramów, Kamionka, Michów, Firlej, Jeziorzany, Kock w powiecie lubartowskim,
- gminy Kłoczew, Stężycza, Ułęż i część gminy Ryki położona na północ od linii wyznaczonej przez linię kolejową w powiecie ryckim,
- gmina Baranów w powiecie puławskim,

w województwie podkarpackim:

- gminy Cieszanów, Horyniec – Zdrój, Narol i Stary Dzików w powiecie lubaczowskim,
- gminy Kuryłówka, Nowa Sarzyna, miasto Leżajsk, część gminy wiejskiej Leżajsk położona na północ od miasta Leżajsk oraz część gminy wiejskiej Leżajsk położona na wschód od linii wyznaczonej przez rzekę San, w powiecie leżajskim,
- gminy Krzeszów, Rudnik nad Sanem, część gminy Harasiuki położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 1048 R, część gminy Ulanów położona na południe od linii wyznaczonej przez rzekę Tanew, część gminy Nisko położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 19 oraz na południe od linii wyznaczonej przez linię kolejową biegnącą od wschodniej granicy gminy do skrzyżowania z drogą nr 19, część gminy Jeżowe położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 19 w powiecie niżańskim,
- gminy Chłopice, Jarosław z miastem Jarosław, Laszki, Wiązownica, Pawłosiów, Radymno z miastem Radymno, w powiecie jarosławskim,
- gmina Stubno w powiecie przemyskim,

- część gminy Kamień położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 19 w powiecie rzeszowskim,
- gminy Adamówka, Sieniawa, Tryńcza, miasto Przeworsk, część gminy wiejskiej Przeworsk położona na wschód od miasta Przeworsk i na wschód od linii wyznaczonej przez autostradę A4 biegnącą od granicy z gminą Tryńcza do granicy miasta Przeworsk, część gminy Zarzecze położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 1594R biegnącą od północnej granicy gminy do miejscowości Zarzecze oraz na północ od linii wyznaczonej przez drogi nr 1617R oraz 1619R biegnącą do południowej granicy gminy w powiecie przeworskim,

w województwie lubuskim:

- gminy Nowa Sól i miasto Nowa Sól, Otyń oraz część gminy Kozuchów położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 283 biegnącą od wschodniej granicy gminy do skrzyżowania z drogą nr 290 i na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 290 biegnącej od miasta Mirocin Dolny do zachodniej granicy gminy, część gminy Bytom Odrzański położona na południowy wschód od linii wyznaczonej przez drogi nr 293 i 326, część gminy Nowe Miasteczko położona na wschód od linii wyznaczonych przez drogi 293 i 328, część gminy Siedlisko położona na południowy wschód od linii wyznaczonej przez drogę biegnącą od rzeki Odry przy południowe granicy gminy do drogi nr 326 łączącej się z drogą nr 325 biegnącą w kierunku miejscowości Różanówka do skrzyżowania z drogą nr 321 biegnącą od tego skrzyżowania w kierunku miejscowości Bielawy, a następnie przedłużoną przez drogę przeciwpożarową biegnącą od drogi nr 321 w miejscowości Bielawy do granicy gminy w powiecie nowosolskim,
- gminy Babimost, Czerwieńsk, Kargowa, Świdnica, Zabór, część gminy Bojadła położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 278 biegnącą od wschodniej granicy gminy do skrzyżowania z drogą nr 282 i na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 282 biegnącej od miasta Bojadła do zachodniej granicy gminy i część gminy Sulechów położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr S3 oraz na północ od linii wyznaczonej przez
- drogę łączącą miejscowości Kępsko - Buków biegnącą od zachodniej granicy gminy do miejscowości Buków, a następnie na zachód od linii wyznaczonej przez drogę łączącą miejscowości Buków – Miłkowo biegnącą od miejscowości Buków do północnej granicy gminy w powiecie zielonogórskim,
- część gminy Niegosławice położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 328 w powiecie żagańskim,
- powiat miejski Zielona Góra,
- gminy Skąpe, Szczaniec, Zbąszynek , część gminy Lubrza położona na południe od linii wyznaczonej przez autostradę A2 i część gminy Świebodzin położona na południe od linii wyznaczonej przez autostradę A2 w powiecie świebodzińskim,
- gminy Bobrowice, Dąbie, Krosno Odrzańskie i część gminy Bytnica położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 1157F w powiecie krośnieńskim,
- część gminy Trzciel położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 92 w powiecie międzyrzeckim,

w województwie wielkopolskim:

- gmina Zbąszyń, część gminy Miedzichowo położona na południe od linii wyznaczonej przez drogę nr 92, część gminy Nowy Tomyśl położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 305 w powiecie nowotomyskim,
- gmina Siedlec w powiecie wolsztyńskim,
- część gminy Rakoniewice położona na wschód od linii wyznaczonej przez drogę nr 305 w powiecie grodziskim,

w województwie dolnośląskim:

- gminy Jerzmanowa, Żukowice, część gminy Kotla położona na południe od linii wyznaczonej przez rzekę Krzycki Rów, część gminy wiejskiej Głogów położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogi nr 12, 319 oraz 329, część miasta Głogów położona na zachód od linii wyznaczonej przez drogę nr 12 w powiecie głogowskim,
- gminy Gaworzycy, Radwanice i część gminy Przemków położona na północ od linii wyznaczonej przez drogę nr 12 w powiecie polkowickim,

w województwie świętokrzyskim:

- część gminy Brody położona na wschód od linii kolejowej biegnącej od miejscowości Marcule i od północnej granicy gminy przez miejscowości Klepacze i Karczma Kunowska do południowej granicy gminy w powiecie starachowickim.

## 6. Románia

Romániában a következő, III. típusú, korlátozás alatt álló körzetek:

- Zona oraşului Bucureşti,
- Judeţul Constanţa,
- Judeţul Satu Mare,
- Judeţul Tulcea,
- Judeţul Bacău,
- Judeţul Bihor,
- Judeţul Bistriţa Năsăud,
- Judeţul Brăila,
- Judeţul Buzău,
- Judeţul Călăraşi,
- Judeţul Dâmboviţa,
- Judeţul Galaţi,
- Judeţul Giurgiu,
- Judeţul Ialomiţa,
- Judeţul Ilfov,
- Judeţul Prahova,
- Judeţul Sălaj,
- Judeţul Suceava
- Judeţul Vaslui,
- Judeţul Vrancea,
- Judeţul Teleorman,
- Judeţul Mehedinţi,
- Judeţul Gorj,
- Judeţul Argeş,
- Judeţul Olt,
- Judeţul Dolj,
- Judeţul Arad,
- Judeţul Timiş,
- Judeţul Covasna,
- Judeţul Braşov,
- Judeţul Botoşani,
- Judeţul Vâlcea,
- Judeţul Iaşi,
- Judeţul Hunedoara,
- Judeţul Alba,
- Judeţul Sibiu,

- Județul Caraș-Severin,
- Județul Neamț,
- Județul Harghita,
- Județul Mureș,
- Județul Cluj,
- Județul Maramureș.

#### 7. Szlovákia

Szlovákiában a következő, III. típusú, korlátozás alatt álló körzetek:

- the whole district of Trebišov.”
-

# HATÁROZATOK

## A TANÁCS (EU) 2021/812 HATÁROZATA

(2021. május 10.)

**az Európai Unió által az egyrészről az Európai Unió, az Európai Atomenergia-közösség és tagállamaik, másrészről Grúzia közötti társulási megállapodás által létrehozott, kereskedelmi formációban ülésező Társulási Bizottságban és Társulási Tanácsban a közbeszerzéssel kapcsolatos jogszabályok végrehajtására irányuló, Grúzia kormánya által jóváhagyott átfogó ütemtervre vonatkozó kedvező vélemény tekintetében képviselendő álláspontról, valamint a társulási megállapodás XVI-B. melléklete 1. szakasza befejezésének elismeréséről**

AZ EURÓPAI UNIÓ TANÁCSA,

tekintettel az Európai Unió működéséről szóló szerződésre és különösen annak 207. cikke (4) bekezdésének első albekezdésére, összefüggésben 218. cikkének (9) bekezdésével,

tekintettel az Európai Bizottság javaslatára,

mivel:

- (1) Az egyrészről az Európai Unió, az Európai Atomenergia-közösség és tagállamaik, másrészről Grúzia közötti társulási megállapodást <sup>(1)</sup> (a továbbiakban: a megállapodás) az Unió az (EU) 2016/838 tanácsi határozattal <sup>(2)</sup> kötötte meg, és a megállapodás 2016. július 1-jén lépett hatályba.
- (2) A megállapodás 145. cikkének (1) bekezdése úgy rendelkezik, hogy Grúziának a közbeszerzéssel kapcsolatos jogszabályok Grúziában történő végrehajtására vonatkozóan egy átfogó, határidőket és mérföldköveket megjelölő ütemtervet kell benyújtania a kereskedelmi formációban ülésező Társulási Bizottsághoz, amelynek valamennyi reformot tartalmaznia kell a jogszabályoknak az uniós vívmányokhoz való közelítése tekintetében.
- (3) A megállapodás 145. cikkének (2) bekezdése értelmében a kereskedelmi formációban ülésező Társulási Bizottság által kinyilvánított kedvező véleményre van szükség ahhoz, hogy az átfogó ütemterv a Grúzia közbeszerzési jogszabályai uniós közbeszerzési vívmányokhoz való jogalkotási közelítésének végrehajtására irányuló referenciadokumentummá váljon.
- (4) A megállapodás 146. cikkének (2) bekezdésével összhangban az uniós vívmányokhoz való közelítést egymást követő szakaszokban kell végrehajtani a megállapodás XVI-B. mellékletében meghatározott ütemezés szerint. Az egyes szakaszok végrehajtását a megállapodás 408. cikkének (4) bekezdésében meghatározott kereskedelmi formációban ülésező Társulási Bizottságnak kell értékelnie, és ez az említett bizottság pozitív értékelését követően a piacra jutás kölcsönös biztosítását kell, hogy eredményezze a megállapodás XVI-B. mellékletében meghatározottak szerint.
- (5) A kereskedelmi formációban ülésező Társulási Bizottságnak az 1/2014 EU–Grúzia társulási tanácsi határozat <sup>(3)</sup> II. mellékletében meghatározott eljárási szabályzata 11. cikkének (2) bekezdésével összhangban határozatot kell elfogadnia, amelyben véleményt nyilvánít a Grúzia kormánya által jóváhagyott átfogó ütemtervről, valamint értékelést ad a grúz jogszabályoknak az uniós vívmányokhoz való eddigi közelítéséről a megállapodás XVI-B. mellékletében meghatározott 1. szakasz befejezésekor. Az említett ütemtervet Grúzia kormánya a 2018. január 22-i 154. sz. és a 2020. június 12-i 974. sz. rendelettel módosított, „A Grúzia és az EU közötti, a mélyreható és átfogó szabadkereskedelmi megállapodás (DCFTA) hatálya alá tartozó kötelezettségeknek való megfelelés érdekében a közbeszerzési területen tervezett változásokról” című, 2016. március 31-i 536. sz. kormányrendeletben hagyta jóvá.

<sup>(1)</sup> HL L 261., 2014.8.30., 4. o.

<sup>(2)</sup> A Tanács (EU) 2016/838 határozata (2016. május 23.) az egyrészről az Európai Unió, az Európai Atomenergia-közösség és tagállamaik, másrészről Grúzia közötti társulási megállapodásnak az Európai Unió nevében történő megkötéséről (HL L 141., 2016.5.28., 26. o.).

<sup>(3)</sup> Az EU–Grúzia társulási tanács 1/2014. sz. határozata (2014. november 17.) a saját és a Társulási Bizottság, valamint az albizottságok eljárási szabályzatának elfogadásáról [2015/2261] (HL L 321., 2015.12.5., 60. o.).

- (6) A megállapodás XVI-B. mellékletében meghatározott 1. szakasz befejezésének elismerését követően a Társulási Tanácsnak az 1/2014 EU–Grúzia társulási tanácsi határozat I. mellékletében meghatározott eljárási szabályzata 11. cikkének (2) bekezdésével összhangban határozatot kell hoznia a központi kormányzati szervek beszerzései tekintetében a kölcsönös piacra jutásnak a megállapodás XVI-B. mellékletével összhangban történő biztosításáról.
- (7) Helyénvaló meghatározni az Unió által a kereskedelmi formációban ülésező Társulási Bizottságban és a Társulási Tanácsban képviselendő álláspontot, mivel a tervezett határozatok kötelező érvényűek lesznek az Unióra nézve,

ELFOGADTA EZT A HATÁROZATOT:

*1. cikk*

Az Unió által a kereskedelmi formációban ülésező Társulási Bizottságban a Grúzia kormánya által jóváhagyott átfogó ütemterv, valamint a megállapodás XVI-B. mellékletében meghatározott 1. szakasz befejezése tekintetében képviselendő álláspont a kereskedelmi formációban ülésező Társulási Bizottság határozattervezetén (\*) alapul.

*2. cikk*

Az Unió által a Társulási Tanácsban a kölcsönös piacra jutásnak a megállapodás XVI-B. mellékletével összhangban történő biztosítása tekintetében képviselendő álláspont a Társulási Tanács határozattervezetén (\*) alapul.

*3. cikk*

Ez a határozat az elfogadásának napján lép hatályba.

Kelt Brüsszelben, 2021. május 10-én.

*a Tanács részéről  
az elnök*

J. BORRELL FONTELLES

---

(\*) Lásd az ST 7791/21 dokumentumot a <http://register.consilium.europa.eu> oldalon.

**A TANÁCS (KKBP) 2021/813 HATÁROZATA****(2021. május 20.)****az Európai Unió ukrajnai polgári biztonsági ágazati reformra vonatkozó tanácsadó missziójáról  
(EUAM Ukrajna) szóló 2014/486/KKBP határozat módosításáról**

AZ EURÓPAI UNIÓ TANÁCSA,

tekintettel az Európai Unióról szóló szerződésre és különösen annak 42. cikke (4) bekezdésére és 43. cikke (2) bekezdésére,

tekintettel az Unió külügyi és biztonságpolitikai főképviselőjének javaslatára,

mivel:

- (1) A Tanács 2014. július 22-én elfogadta az Európai Unió ukrajnai polgári biztonsági ágazati reformra vonatkozó tanácsadó missziójáról (EUAM Ukrajna) szóló 2014/486/KKBP határozatot <sup>(1)</sup>.
- (2) A Tanács 2019. május 13-án elfogadta a (KKBP) 2019/761 határozatot <sup>(2)</sup>, amely 2021. május 31-ig meghosszabbította az EUAM Ukrajna megbízatását.
- (3) Az EUAM Ukrajna stratégiai felülvizsgálatának összefüggésében a Politikai és Biztonsági Bizottság megállapodott arról, hogy az EUAM Ukrajna missziót 2024. május 31-ig meg kell hosszabbítani, és arról két év elteltével egy a politikai dimenzió alakulására összpontosító stratégiai értékelést kell elvégezni.
- (4) A 2014/486/KKBP határozat hatályát ezért 2024. május 31-ig meg kell hosszabbítani.
- (5) Az EUAM Ukrajna végrehajtására olyan helyzetben kerül majd sor, amely rosszabbodhat és akadályozhatja az Unió külső tevékenysége tekintetében a Szerződés 21. cikkében meghatározott célkitűzések elérését,

ELFOGADTA EZT A HATÁROZATOT:

*1. cikk*

A 2014/486/KKBP határozat a következőképpen módosul:

1. a 14. cikk (1) bekezdése a következő albekezdéssel egészül ki:

„Az EUAM Ukrajnával kapcsolatos kiadások fedezésére szolgáló pénzügyi referenciaösszeg a 2021. június 1-jétől 2024. május 31-ig terjedő időszakra 88 500 000 EUR.”;

2. a 18. cikk helyébe a következő szöveg lép:

„18. Cikk

**Stratégiai felülvizsgálat**

2023. május 31-ét követően el kell végezni az EUAM Ukrajna stratégiai értékelését, amelynek a politikai dimenzió alakulására kell összpontosítania.”;

3. a 19. cikk második bekezdésének helyébe a következő szöveg lép:

„Ezt a határozatot 2024. május 31-ig kell alkalmazni.”

<sup>(1)</sup> HL L 217., 2014.7.23., 42. o.

<sup>(2)</sup> A Tanács (KKBP) 2019/761 határozata (2019. május 13.) az Európai Unió ukrajnai polgári biztonsági ágazati reformra vonatkozó tanácsadó missziójáról (EUAM Ukrajna) szóló 2014/486/KKBP határozat módosításáról (HL L 125., 2019.5.14., 16. o.).

*2. cikk*

Ez a határozat az elfogadásának napján lép hatályba.

Kelt Brüsszelben, 2021. május 20-án.

*a Tanács részéről*  
*az elnök*  
A. SANTOS SILVA

---



**A TANÁCS (KKBP) 2021/814 HATÁROZATA****(2021. május 20.)****a Fegyverkereskedelmi Szerződés végrehajtásának támogatása érdekében végzett uniós tájékoztatási tevékenységekről szóló (KKBP) 2017/915 határozat módosításáról**

AZ EURÓPAI UNIÓ TANÁCSA,

tekintettel az Európai Unióról szóló szerződésre és különösen annak 28. cikke (1) bekezdésére és 31. cikke (1) bekezdésére, tekintettel az Unió külügyi és biztonságpolitikai főképviselőjének javaslatára,

mivel:

- (1) A Tanács 2017. május 29-én elfogadta a (KKBP) 2017/915 határozatot <sup>(1)</sup>.
- (2) A Tanács 2020. július 30-án elfogadta a (KKBP) 2017/915 határozatot módosító (KKBP) 2020/1134 határozatot <sup>(2)</sup>, amely a (KKBP) 2017/915 határozat 1. cikkében említett tevékenységek tekintetében 2021. június 30-ig meghosszabbította a végrehajtási időszakot.
- (3) A Bundesamt für Wirtschaft und Ausfuhrkontrolle 2021. március 31-én, az Expertise France pedig 2021. április 6-án – végrehajtó ügynökségi minőségében – kérte, hogy az Unió engedélyezze a (KKBP) 2017/915 tanácsi határozat végrehajtási időszakának a Covid19-világjárványból eredő, továbbra is fennálló nehézségek miatt második alkalommal, 2022. január 31-ig történő meghosszabbítását.
- (4) A (KKBP) 2017/915 határozat 1. cikkében említett tevékenységek 2022. január 31-ig történő folytatása nem jár pénzügyi forrásokat érintő következményekkel,

ELFOGADTA EZT A HATÁROZATOT:

*1. cikk*

A (KKBP) 2017/915 határozat 5. cikke helyébe a következő szöveg lép:

„5. cikk

Ez a határozat az elfogadásának napján lép hatályba.

Ez a határozat 2022. január 31-én hatályát veszti.”

*2. cikk*

Ez a határozat az elfogadásának napján lép hatályba.

Kelt Brüsszelben, 2021. május 20-án.

*a Tanács részéről**az elnök*

A. SANTOS SILVA

<sup>(1)</sup> A Tanács (KKBP) 2017/915 határozata (2017. május 29.) a Fegyverkereskedelmi Szerződés végrehajtásának támogatása érdekében végzett uniós tájékoztatási tevékenységekről (HL L 139., 2017.5.30., 38. o.).

<sup>(2)</sup> A Tanács (KKBP) 2020/1134 határozata (2020. július 30.) a Fegyverkereskedelmi Szerződés végrehajtásának támogatása érdekében végzett uniós tájékoztatási tevékenységekről szóló (KKBP) 2017/915 határozat módosításáról (HL L 247., 2020.7.31., 24. o.).

**A TANÁCS (KKBP) 2021/815 VÉGREHAJTÁSI HATÁROZATA****(2021. május 20.)****a szudáni helyzetre tekintettel hozott korlátozó intézkedésekről szóló, 2014/450/KKBP határozat végrehajtásáról**

AZ EURÓPAI UNIÓ TANÁCSA,

tekintettel az Európai Unióról szóló szerződésre és különösen annak 31. cikke (2) bekezdésére,

tekintettel a szudáni helyzetre tekintettel hozott korlátozó intézkedésekről és a 2011/423/KKBP határozat hatályon kívül helyezéséről szóló, 2014. július 10-i 2014/450/KKBP tanácsi határozatra <sup>(1)</sup> és különösen annak 6. cikkére,

tekintettel az Unió külügyi és biztonságpolitikai főképviselőjének javaslatára,

mivel:

- (1) A Tanács 2014. július 10-én elfogadta a 2014/450/KKBP határozatot.
- (2) Az Egyesült Nemzetek Biztonsági Tanácsának (ENSZ BT) az 1591 (2005) sz. ENSZ BT-határozat alapján létrehozott bizottsága 2021. március 5-én jóváhagyta egy személy törlését a korlátozó intézkedések hatálya alá tartozó személyek és szervezetek jegyzékéből.
- (3) A 2014/450/KKBP határozat mellékletét ezért ennek megfelelően módosítani kell,

ELFOGADTA EZT A HATÁROZATOT:

*1. cikk*

A 2014/450/KKBP határozat melléklete az e határozat mellékletében foglaltak szerint módosul.

*2. cikk*

Ez a határozat az *Európai Unió Hivatalos Lapjában* való kihirdetésének napján lép hatályba.

Kelt Brüsszelben, 2021. május 20-án.

*a Tanács részéről*  
*az elnök*  
A. SANTOS SILVA

---

<sup>(1)</sup> HL L 203., 2014.7.11., 106. o.

*MELLÉKLET*

A 2014/450/KKBP határozat mellékletében foglalt jegyzékből törölni kell az alábbi személyre vonatkozó bejegyzést:

3. **SHAREIF, Adam.**

---



ISSN 1977-0731 (elektronikus kiadás)  
ISSN 1725-5090 (nyomtatott kiadás)



Az Európai Unió  
Kiadóhivatala  
L-2985 Luxembourg  
LUXEMBURG

HU