

**Ovaj je tekst namijenjen isključivo za dokumentovanje i nema pravno dejstvo. Institucije Unije nijesu odgovorne za njegov sadržaj. Vjerodostojne verzije relevantnih akata, uključujući njihove preambule, one su koje su objavljene u Službenom listu Evropske unije i dostupne u EUR-Lexu. Tim službenim tekstovima može se direktno pristupiti putem linkova sadržanih u ovom dokumentu.**

**REGULATIVA (EU) 2019/6 EVROPSKOG PARLAMENTA I SAVJETA**

**od 11. decembra 2018.**

**o veterinarskim lijekovima i stavljanju van snage Direktive 2001/82/EZ**

**(Tekst značajan za EEP)**

**(SL L 4, 7.1.2019, str.43)**

Koju je izmijenila:

	br.	str.	Službeni list datum
► M1 Delegirana Regulativa Komisije (EU) 2021/805 od 8. marta 2021.	L 180	3	21.5.2021.
► M2 Delegirana Regulativa Komisije (EU) 2023/183 od 23. novembra 2022	L26	7	30.01.2023.

## REGULATIVA (EU) 2019/6 EVROPSKOG PARLAMENTA I SAVJETA

od 11. decembra 2018.

o veterinarskim lijekovima i stavljanju van snage Direktive 2001/82/EZ

(Tekst značajan za EEP)

### POGLAVLJE I.

#### PREDMET, PODRUČJE PRIMJENE I DEFINICIJE

##### Član 1.

###### **Predmet**

Ovom se Regulativom utvrđuju pravila za stavljanje u promet, proizvodnju, uvoz, izvoz, snabdijevanja, distribuciju, farmakovigilancu, kontrolu i primjenu veterinarskih lijekova.

##### Član 2.

###### **Područje primjene**

1. Ova se Regulativa primjenjuje na veterinarske lijekove koji su pripremljeni industrijski ili metodom koja uključuje neki industrijski proces i namijenjeni su stavljanju u promet.
2. Uz proizvode iz stava 1. ovog člana, članovi 94. i 95. primjenjuju se i na aktivne supstance koje se upotrebljavaju kao polazni materijali u veterinarskim lijekovima.
3. Uz proizvode iz stava 1. ovog člana, članovi 94., 105., 108., 117., 120., 123. i 134. primjenjuju se i na inaktivirane imunološke veterinarske lijekove koji se proizvode od patogena i antigena dobijenih od životinje ili životinja u epidemiološkoj jedinici i koji se koriste za liječenje te životinje ili tih životinja u istoj epidemiološkoj jedinici ili za liječenje životinje ili životinja u jedinici koja ima potvrđenu epidemiološku vezu.
4. Odstupajući od stava 1. i 2. ovog člana, na veterinarske lijekove odobrene u skladu s članom 5. stavom 6. primjenjuju se samo članovi 55., 56., 94., 117., 119., 123., 134. i odjeljak 5. poglavlja IV.
5. Odstupajući od stava 1. ovog člana, na homeopatske veterinarske lijekove registrovane u skladu s članom 86. ne primjenjuju se članovi od 5. do 15., od 17. do 33., od 35. do 54., od 57. do 72., od 82. do 84., 95., 98., 106., 107., 110., od 112. do 116., 128., 130. i 136.
6. Uz proizvode iz stava 1. ovog člana, poglavlje VII. primjenjuje se i na:
  - (a) supstance koje imaju anabolična, antiinfektivna, antiparazitska, antiupalna, hormonalna, opojna ili psihotropna svojstva i mogu se primjenjivati na životinjama;
  - (b) veterinarske lijekove pripremljene u apoteci ili od strane osobe kojoj je to dozvoljeno prema nacionalnom pravu na osnovu veterinarskog recepta za pojedinačnu životinju ili malu grupu životinja („magistralni preparat”);
  - (c) veterinarske lijekove pripremljene u apoteci na osnovu recepture iz farmakopeje, a koji su namijenjeni direktnom snabdijevanju krajnjeg korisnika („galenski preparat”). Takav galenski preparat izdaje se na veterinarski recept kada je namijenjen životinjama koje se koriste za proizvodnju hrane.
7. Ova se Regulativa ne primjenjuje na:
  - (a) veterinarske lijekove koji sadrže autologne ili alogene ćelije ili tkiva koji su bili podvrgnuti industrijskom procesu;

- (b) veterinarske lijekove koji su zasnovani na radioaktivnim izotopima;
  - (c) dodatke hrani za životinje kako su definisani u članu 2. stavu 2. tački (a) Regulative (EZ) br. 1831/2003 Evropskog parlamenta i Savjeta<sup>1</sup>;
  - (d) veterinarske lijekove namijenjene istraživanju i razvoju;
  - (e) lijekovitu hranu za životinje i međuproizvode, kako su definisani u članu 3. stavu 2. tačkama (a) i (b) Regulative (EU) 2019/4.
8. Ovom se Regulativom, osim kad je riječ o centralizovanom postupku izdavanja dozvole za stavljanje u promet, ne dovode u pitanje nacionalne odredbe o naknadama.
9. Ništa u ovoj Regulativi ne sprečava državu članicu da na svojem državnom području zadrži ili uvede sve nacionalne kontrolne mjere koje smatra primjerenim u pogledu opojnih i psihotropnih supstanci.

### *Član 3.*

#### **Sukob propisa**

1. Ako je veterinarski lijek iz člana 2. stava 1. ove Regulative obuhvaćen i područjem primjene Regulative (EU) br. 528/2012 Evropskog parlamenta i Savjeta<sup>2</sup> ili Regulative (EZ) br. 1831/2003 te ako postoji sukob između ove Regulative i Regulative (EU) br. 528/2012 ili Regulative (EZ) br. 1831/2003, prednost ima ova Regulativa.
2. Za potrebe stava 1. ovog člana, Komisija može aktima za sprovođenje donijeti odluke o tome treba li određeni proizvod ili grupu proizvoda smatrati veterinarskim lijekom. Ti se akti za sprovođenje donose u skladu s postupkom ispitivanja iz člana 145. stava 2.

### *Član 4.*

#### **Definicije**

Za potrebe ove Regulative primjenjuju se sljedeće definicije:

1. „veterinarski lijek” znači svaka supstanca ili kombinacija supstanci koja ispunjava barem jedan od sljedećih uslova:
  - (a) za nju se tvrdi da ima svojstvo liječenja ili sprečavanja bolesti životinja;
  - (b) namijenjena je primjeni kod životinja ili primjeni na životinjama u svrhu obnavljanja, ispravljanja ili prilagođavanja fizioloških funkcija farmakološkim, imunološkim ili metaboličkim djelovanjem;
  - (c) namijenjena je primjeni kod životinja s ciljem postavljanja medicinske dijagnoze;
  - (d) namijenjena je eutanaziji životinja;
2. „supstanca” znači bilo koja supstanca sljedećeg porijekla:
  - (a) ljudskog;
  - (b) životinjskog;
  - (c) biljnog;
  - (d) hemijskog;
3. „aktivna supstanca” znači bilo koja supstanca ili smjesa supstanci namijenjena upotrebi u proizvodnji veterinarskog lijeka koja, kada se koristi u njegovoj proizvodnji, postaje aktivni sastojak tog proizvoda;
4. „pomoćna supstanca” znači bilo koji sastavni dio veterinarskog lijeka osim aktivne supstance ili materijala za pakovanje;
5. „imunološki veterinarski lijek” znači veterinarski lijek namijenjen primjeni kod životinje u svrhu stvaranja aktivne ili pasivne imunosti ili dijagnostifikovanja njenog imunog stanja;
6. „biološki veterinarski lijek” znači veterinarski lijek čija je aktivna supstanca biološkog porijekla;
7. „supstanca biološkog porijekla” znači supstanca koja je proizvedena ili ekstrahovana iz biološkog izvora i za čiju je karakterizaciju i provjeru kvaliteta potrebna kombinacija fizičkih hemijskih i bioloških ispitivanja te poznavanje proizvodnog postupka i njegove kontrole;
8. „referentni veterinarski lijek” znači veterinarski lijek odobren u skladu s članom 44., 47., 49., 52., 53. ili 54. kako je navedeno u članu 5. stavu 1. na osnovu zahtjeva podnesenog u skladu s članom 8.;

<sup>1</sup> Regulativa (EZ) br. 1831/2003 Evropskog parlamenta i Savjeta od 22. septembra 2003. o dodacima hrani za životinje (SL L 268, 18.10.2003., str. 29.).

<sup>2</sup> Regulativa (EU) br. 528/2012 Evropskog parlamenta i Savjeta od 22. maja 2012. o stavljanju na raspolaganje na tržištu i upotrebi biocidnih proizvoda (SL L 167, 27.6.2012., str. 1.).

9. „generički veterinarski lijek” znači veterinarski lijek koji ima isti kvalitativni i kvantitativni sastav aktivnih supstanci i isti farmaceutski oblik kao i referentni veterinarski lijek i čija je bioekvivalencija s referentnim veterinarskim lijekom dokazana;
10. „homeopatski veterinarski lijek” znači veterinarski lijek izrađen iz homeopatske izvorne tinkture u skladu s homeopatskim postupkom proizvodnje opisanim u Evropskoj farmakopeji ili, ako nije u njoj opisan, onim koji je opisan u farmakopejama koje se službeno upotrebljavaju u državama članicama;
11. „antimikrobna rezistencija” znači sposobnost mikroorganizama da prežive ili da rastu u prisutnosti određene koncentracije antimikrobne supstance koja je obično dovoljna da inhibira ili ubije mikroorganizme iste vrste;
12. „antimikrobik” znači svaka supstanca s direktnim djelovanjem na mikroorganizme koja se upotrebljava za liječenje ili sprečavanje infekcija ili zaraznih bolesti, uključujući antibiotike, antiviralna sredstva, antimikotike i antiprotozoike;
13. „antiparazitik” znači supstanca koja ubija ili prekida razvoj parazita, koja se upotrebljava u svrhu liječenja ili sprečavanja infekcija, infestacija ili bolesti uzrokovanih ili prenesenih parazitima, uključujući repelente;
14. „antibiotik” znači svaka supstanca s direktnim djelovanjem na bakterije koja se upotrebljava za liječenje ili sprečavanje infekcija ili zaraznih bolesti;
15. „metafilaksa” znači primjena proizvoda na grupu životinja nakon što je utvrđena dijagnoza kliničke bolesti u jednom dijelu grupe, s ciljem liječenja klinički oboljelih životinja i kontrolisanja širenja bolesti na životinje u bliskom kontaktu i izložene riziku te koje bi već mogle biti subklinički zaražene;
16. „profilaksa” znači primjena proizvoda na životinju ili grupu životinja prije pojave kliničkih znakova bolesti kako bi se spriječilo pojavljivanje bolesti ili infekcije;
17. „kliničko ispitivanje” znači istraživanje kojem je cilj u terenskim uslovima ispitati bezbjednost i efikasnost veterinarskog lijeka u uobičajenim uslovima uzgoja životinja ili kao dio uobičajene veterinarske prakse u svrhu dobijanja ili promjene dozvole za stavljanje u promet;
18. „pretkliničko ispitivanje” znači ispitivanje koje nije obuhvaćeno definicijom kliničkog ispitivanja, a sprovodi se s ciljem istraživanja bezbjednosti ili efikasnosti veterinarskog lijeka u svrhu dobijanja ili promjene dozvole za stavljanje u promet;
19. „odnos koristi i rizika” znači procjena pozitivnih efekata veterinarskog lijeka u odnosu na sljedeće rizike povezane s primjenom tog proizvoda:
  - (a) svaki rizik povezan s kvalitetom, bezbjednošću i efikasnošću veterinarskog lijeka s obzirom na zdravlje životinja ili ljudi;
  - (b) svaki rizik od nepoželjnih efekata na životnu sredinu;
  - (c) svaki rizik koji se odnosi na razvoj rezistencije;
20. „uobičajeni naziv” znači međunarodni nezaštićeni naziv koji je za određenu supstancu preporučila Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) ili, ako takav naziv ne postoji, naziv koji se uopšteno upotrebljava;
21. „naziv veterinarskog lijeka” znači ili izmišljeni naziv koji nije moguće zamijeniti za uobičajeni naziv ili uobičajeni odnosno naučni naziv praćen zaštitnim znakom ili nazivom nosioca dozvole za stavljanje u promet;
22. „jačina” znači sadržaj aktivnih supstanci u veterinarskom lijeku iskazan kvantitativno po jedinici doze, po jedinici volumena ili po jedinici mase u skladu s farmaceutskim oblikom;

23. „nadležno tijelo” znači tijelo koje je odredila država članica u skladu s članom 137.;
24. „obilježavanje” znači informacije na unutrašnjem ili spoljnjem pakovanju;
25. „unutrašnje pakovanje” znači kontejner ili bilo koji drugi oblik pakovanja u direktnom dodiru s veterinarskim lijekom;
26. „spoljnje pakovanje” znači pakovanje u kojem se nalazi unutrašnje pakovanje;
27. „uputstvo za lijek ” znači uputstvo koja sadrži informacije o veterinarskom lijeku radi obezbjeđivanja njegove bezbjedne i efikasne primjene;
28. „odobrenje za pristup” znači originalni dokument koji potpisuje vlasnik podataka ili njegov zastupnik, u kojem se navodi da se podaci mogu koristiti u korist podnosioca zahtjeva u odnosu na nadležna tijela, Evropsku agenciju za lijekove osnovanu Regulativom (EZ) br. 726/2004 („Agencija”) ili Komisiju za potrebe ove Regulative;
29. „ograničeno tržište” znači tržište za jednu od sljedećih vrsta proizvoda:
  - (a) veterinarske lijekove za liječenje ili sprečavanje bolesti koje se rijetko javljaju ili se javljaju na ograničenim geografskim područjima;
  - (b) veterinarske lijekove za životinjske vrste koje nijesu goveda, ovce koje se uzgajaju za proizvodnju mesa, svinje, pilići, psi i mačke;
30. „farmakovigilanca” znači nauka i aktivnosti u vezi s otkrivanjem, procjenom, razumijevanjem i sprečavanjem neželjenih događaja na koje se sumnja ili bilo kakvih drugih problema povezanih s proizvodom;
31. „glavni dokument sistema farmakovigilance” znači detaljan opis sistema farmakovigilance koji upotrebljava nosilac dozvole za stavljanje u promet u pogledu jednog ili više odobrenih veterinarskih lijekova;
32. „kontrola” znači svaki zadatak koji izvršava nadležno tijelo radi provjere usklađenosti s ovom Regulativom;
33. „veterinarski recept” znači dokument koji je izdao veterinar za veterinarski lijek ili lijek za humanu primjenu za njegovu primjenu kod životinja;
34. „karenca” znači minimalno period između posljednje primjene veterinarskog lijeka na životinji i proizvodnje hrane od te životinje koje pod normalnim uslovima primjene mora proteći kako bi se obezbijedilo da takva hrana ne sadrži rezidue u količinama štetnim za javno zdravlje;
35. „stavljanje u promet” znači prvo stavljanje veterinarskog lijeka na raspolaganje na cijelom tržištu Unije ili, u zavisnosti od slučaja, u jednoj ili više država članica.
36. „promet na veliko” znači sve aktivnosti koje se sastoje od nabavke, skladištenja, snabdijevanja ili izvoza veterinarskih lijekova, bilo naplatno ili besplatno, osim snabdijevanja javnosti u prometu na malo veterinarskih lijekova;
37. „akvatične vrste” znači vrste iz člana 4. tačke 3. Regulative (EU) br. 2016/429 Evropskog parlamenta i Savjeta<sup>3</sup>;
38. „životinje koje se koriste za proizvodnju hrane” znači životinje koje se koriste za proizvodnju hrane kako su definisane u članu 2. tački (b) Regulative (EZ) br. 470/2009;

<sup>3</sup> Regulativa (EU) 2016/429 Evropskog parlamenta i Savjeta od 9. marta 2016. o prenosivim bolestima životinja, te o izmjeni i stavljanju van snage određenih akata na području zdravlja životinja („Zakon o zdravlju životinja”) (SL L 84, 31.3.2016., str. 1.).

39. „izmjena” znači promjena uslova dozvole za stavljanje u promet kako je navedeno u članu 36.;
40. „oglašavanje veterinarskih lijekova” znači predstavljanje u bilo kojem obliku u vezi s veterinarskim lijekovima radi unapređenja snabdijevanja, distribucije, prodaje, propisivanja ili primjene veterinarskih lijekova, što obuhvata i snabdijevanje uzorcima i sponzorstva;
41. „postupak upravljanja alertima” znači postupak aktivnog praćenja podataka iz oblasti farmakovigilance za veterinarske lijekove kako bi se ti podaci procijenili i kako bi se utvrdilo je li došlo do promjena u odnosu koristi i rizika tih veterinarskih lijekova s ciljem otkrivanja rizika za zdravlje životinja ili javno zdravlje ili zaštitu životne sredine;
42. „mogući ozbiljan rizik za zdravlje ljudi ili životinja ili za životnu okolinu” znači situacija u kojoj postoji velika vjerojatnost da će ozbiljna opasnost koja proizlazi iz primjene veterinarskog lijeka uticati na zdravlje ljudi ili životinja ili na životnu sredinu;
43. „veterinarski lijek namijenjen novim terapijama” znači:
- (a) veterinarski lijek posebno osmišljen za gensku terapiju, regenerativnu medicinu, inženjering tkiva, terapiju krvnim preparatima, terapiju bakteriofagima;
  - (b) veterinarski lijek dobijen nanotehnologijom; ili
  - (c) bilo koja druga terapija koja se smatra područjem veterinarske medicine u nastajanju;
44. „epidemiološka jedinica” znači epidemiološka jedinica kako je definisana u članu 4. tački 39. Regulative (EU) 2016/429.

## *POGLAVLJE II.*

### **DOZVOLE ZA STAVLJANJE U PROMET – OPŠTE ODREDBE I PRAVILA O ZAHTJEVIMA ZA NJIHOVO IZDAVANJE**

#### **O d j e l j a k 1 .**

#### **Opšte odredbe**

##### *Član 5.*

#### **Dozvole za stavljanje u promet**

1. Veterinarski lijek stavlja se u promet tek kada nadležno tijelo ili Komisija, u zavisnosti od slučaja, izda dozvolu za stavljanje tog proizvoda u promet u skladu s članom 44., 47., 49. 52., 53. ili 54.
2. Dozvola za stavljanje veterinarskog lijeka u promet izdaje se na neograničeno vrijeme.
3. Odluke o izdavanju, odbijanju, suspendovanju, ukidanju ili mijenjanju putem izmjene dozvole za stavljanje u promet javno se objavljuju.
4. Dozvola za stavljanje veterinarskog lijeka u promet izdaje se samo podnosiocu zahtjeva sa sjedištem u Uniji. Zahtjev koji se odnosi na sjedište u Uniji primjenjuje se i na nosioce dozvole za stavljanje u promet.
5. Dozvola za stavljanje u promet veterinarskog lijeka namijenjenog za jednu ili više životinjskih vrsta koje se koriste za proizvodnju hrane može se izdati jedino ako je farmakološki aktivna supstanca za datu životinjsku vrstu dozvoljena u skladu s Regulativom (EZ) br. 470/2009 i svim aktima donesenim na osnovu te Regulative.

6. U slučaju veterinarskih lijekova namijenjenih životinjama koje se drže isključivo kao kućni ljubimci, i to životinjama za akvarijume ili ribnjake, ukrasnim ribama, kućnim pticama, golubovima pismošama, životinjama za terarijume, malim glodarimaa, lasicama i kunićima, države članice mogu dopustiti izuzeća od ovog člana, pod uslovom da se takvi veterinarski lijekovi ne izdaju na veterinarski recept i da su u državama članicama na snazi sve potrebne mjere za sprečavanje neovlašćene primjene tih veterinarskih lijekova za druge životinje.

#### *Član 6.*

#### **Podnošenje zahtjeva za izdavanje dozvole za stavljanje u promet**

1. Zahtjevi za izdavanje dozvole za stavljanje u promet podnose se nadležnom tijelu ako se odnose na izdavanje dozvole za stavljanje u promet u skladu s bilo kojim od sljedećih postupaka:
  - (a) nacionalnim postupkom utvrđenim u članovima 46. i 47.;
  - (b) decentralizovanim postupkom utvrđenim u članovima 48. i 49.;
  - (c) postupkom međusobnog priznavanja utvrđenim u članovima 51. i 52.;
  - (d) postupkom naknadnog priznavanja utvrđenim u članu 53.
2. Zahtjevi za izdavanje dozvole za stavljanje u promet podnose se Agenciji ako se odnose na izdavanje dozvole za stavljanje u promet u skladu s centralizovanim postupkom izdavanja dozvole za stavljanje u promet utvrđenim u članovima od 42. do 45.
3. Zahtjevi iz stava 1. i 2. podnose se elektronskim putem i upotrebljavaju se formati koje je Agencija stavila na raspolaganje.
4. Podnosilac zahtjeva odgovoran je za tačnost informacija i dokumentacije koje je podnio u sklopu svojeg zahtjeva.
5. U roku od 15 dana od prijema zahtjeva nadležno tijelo ili Agencija, zavisno od slučaja, obavještavaju podnosioca zahtjeva o tome jesu li podnesene sve informacije i sva dokumentacija koje se zahtijevaju u skladu s članom 8. i je li zahtjev valjan.
6. Ako nadležno tijelo ili Agencija, u zavisnosti od slučaja, smatraju da je zahtjev nepotpun, o tome obavještavaju podnosioca zahtjeva i određuju rok za dostavljanje informacija i dokumentacije koje nedostaju. Ako podnosilac zahtjeva u zadatom roku ne dostavi informacije i dokumentaciju koji nedostaju, smatra se da je zahtjev povučen.
7. Ako podnosilac zahtjeva ne dostavi kompletan prevod potrebne dokumentacije u roku od šest mjeseci od prijema informacija iz člana 49. stava 7., člana 52. stava 8. ili člana 53. stava 2., smatra se da je zahtjev povučen.

#### *Član 7.*

#### **Jezici**

1. Jezik ili jezici na kojima moraju biti napisani sažetak karakteristika, te informacije na obilježavanju i uputstvu o lijeku, osim ako država članica odredi drugačije, odgovaraju službenom jeziku ili službenim jezicima države članice u kojoj se veterinarski lijek stavlja na raspolaganje na tržištu.
2. Veterinarski lijekovi mogu se označiti na nekoliko jezika.

## Odjeljak 2

### Zahtjevi u pogledu dokumentacije

#### *Član 8.*

#### **Podaci koje je potrebno dostaviti uz zahtjev**

1. Zahtjevi za izdavanje dozvole za stavljanje u promet sadrže sljedeće:
  - (a) informacije utvrđene u Prilogu I.;
  - (b) tehničku dokumentaciju potrebnu za dokazivanje kvaliteta, bezbjednosti i efikasnosti veterinarskog lijeka u skladu sa zahtjevima utvrđenim u Prilogu II.;
  - (c) sažetak glavnog dokumenta o sistemu farmakovigilance.
2. Ako se zahtjev odnosi na antimikrobni veterinarski lijek, uz informacije, tehničku dokumentaciju i sažetak navedene u stavu 1. dostavlja se i sljedeće:
  - (a) dokumentaciju o direktnim ili indirektnim rizicima za javno zdravlje ili zdravlje životinja ili životnu sredinu koji nastaju zbog primjene antimikrobnog veterinarskog lijeka na životinjama;
  - (b) informacije o mjerama ublažavanja rizika za ograničavanje razvoja antimikrobne rezistencije vezane za primjenu veterinarskog lijeka.
3. Ako se zahtjev odnosi na veterinarski lijek namijenjen životinjama koje se koriste za proizvodnju hrane i koji sadrži farmakološki aktivne supstance koje nijesu dozvoljene u skladu s Regulativom (EZ) br. 470/2009 i svim aktima donesenim na osnovu te Regulative za date životinjske vrste, uz informacije, tehničku dokumentaciju i sažetak navedene u stavu 1. ovog člana dostavlja se i dokument kojim se potvrđuje da je, u skladu s tom Regulativom, Agenciji dostavljen valjani zahtjev za utvrđivanje najviših dozvoljenih količina rezidua.
4. Stav 3. ovog člana ne primjenjuje se na veterinarske lijekove namijenjene životinjama vrste kopitara koje su u identifikacionom dokumentu koji se izdaje jedanput tokom života člana 114. stava 1. tačke (c) Regulative (EU) 2016/429 i svim aktima donesenim na osnovu te Regulative označene kao životinje koje nijesu namijenjene klanju radi prehrane ljudi i aktivne supstance koje sadrže ti veterinarski lijekovi nijesu dozvoljene u skladu s Regulativom (EZ) br. 470/2009 ili svim aktima donesenim na osnovu te Regulative.
5. Ako se zahtjev odnosi na veterinarski lijek koji sadrži genetski modifikovane organizme ili se sastoji od genetski modifikovanih organizama u smislu člana 2. Direktive 2001/18/EZ Evropskog parlamenta i Savjeta<sup>4</sup>, uz informacije, tehničku dokumentaciju i sažetak navedene u stavu 1. ovog člana zahtjevu se prilažu:
  - (a) kopija pisane saglasnosti nadležnih tijela za namjerno uvođenje u životnu sredinu genetski modifikovanih organizama za potrebe istraživanja i razvoja, kako je predviđeno u dijelu B Direktive 2001/18/EZ;
  - (b) potpuna tehnička dokumentacija u kojoj su navedeni podaci koji su potrebni prema prilogima III. i IV. Direktivi 2001/18/EZ;
  - (c) procjena rizika za životnu sredinu u skladu s načelima iz Priloga II. Direktivi 2001/18/EZ; i
  - (d) rezultati svih ispitivanja koja su sprovedena za potrebe istraživanja ili razvoja.
6. Ako se zahtjev podnosi u skladu s nacionalnim postupkom utvrđenim u članovima 46. i 47.,

<sup>4</sup> Direktiva 2001/18/EZ Evropskog parlamenta i Savjeta od 12. marta 2001. o namjernom uvođenju u životnu sredinu genetski modifikovanih organizama i o stavljanju van snage Direktive Savjeta 90/220/EEZ (SL L 106, 17.4.2001., str. 1.).



podnositelj zahtjeva uz informacije, tehničku dokumentaciju i sažetak navedene u stavu 1. ovog člana dostavlja i izjavu u kojoj navodi da nije podnio zahtjev za izdavanje dozvole za stavljanje u promet za isti veterinarski lijek i, ako je primjenjivo, da takvu dozvolu za stavljanje u promet nije izdalo u drugoj državi članici ili u Uniji.

### **Odjeljak 3 .**

#### **Klinička ispitivanja**

##### *Član 9.*

#### **Klinička ispitivanja**

1. Zahtjev za odobrenje kliničkog ispitivanja podnosi se u skladu s primjenjivim nacionalnim pravom nadležnom tijelu države članice u kojoj će se sprovoditi kliničko ispitivanje.
2. Odobrenja za klinička ispitivanja izdaju se pod uslovom da životinje koje se koriste za proizvodnju hrane upotrijebljene u kliničkim ispitivanjima ili njihovi proizvodi ne ulaze u prehrambeni lanac, osim ako je nadležno tijelo odredilo odgovarajuću karencu.
3. Nadležno tijelo izdaje odluku o odobrenju ili odbijanju kliničkog ispitivanja u roku od 60 dana od prijema valjanog zahtjeva.
4. Klinička ispitivanja sprovode se vodeći računa o međunarodnim smjernicama za dobru kliničku praksu Međunarodne saradnje u usklađivanju tehničkih zahtjeva za registraciju veterinarskih lijekova („VICH”).
5. Za potrebe dostavljanja dokumentacije iz člana 8. stava 1. tačke (b), zahtjevu za izdavanje dozvole za stavljanje u promet prilažu se podaci koji proizlaze iz kliničkih ispitivanja.
6. Podaci koji proizlaze iz kliničkih ispitivanja sprovedenih izvan Unije mogu se uzeti u obzir pri procjeni zahtjeva za izdavanje dozvole za stavljanje u promet jedino ako su ta ispitivanja bila osmišljena, sprovedena i uključena u izvještaje u skladu sa međunarodnim smjernicama za dobru kliničku praksu VICH-a.

### **Odjeljak 4 .**

#### **Obilježavanje i uputstvo za lijek**

##### *Član 10.*

#### **Obilježavanje unutrašnjeg pakovanja veterinarskog lijeka**

1. Unutrašnje pakovanje veterinarskog lijeka sadrži sljedeće informacije i, u skladu sa članom 11. stavom 4., ne sadrži nikakve druge informacije osim:
  - (a) naziva veterinarskog lijeka, iza kojeg slijedi njegova jačina i farmaceutski oblik;
  - (b) aktivnih supstanci izraženih kvalitativno i kvantitativno po jedinici ili prema obliku primjene za određeni volumen ili težinu, uz upotrebu njihovih uobičajenih naziva;
  - (c) broja serije kojem prethodi riječ „Lot”;
  - (d) naziva ili naziva kompanije ili logotipa nosioca dozvole za stavljanje u promet;
  - (e) ciljnih vrsta;
  - (f) roka upotrebe napisanog u obliku: „mm/gggg”, kojem prethodi skraćenica „Exp.”;

- (g) posebnih mjera čuvanja, ako postoje;
- (h) puta primjene; i
- (i) ako je primjenjivo, karence, čak i ako je ona nula.

2. Informacije iz stava 1. ovog člana moraju biti napisane čitljivim i jasno razumljivim slovima ili u obliku skraćenica ili piktograma koji su uobičajeni u cijeloj Uniji, kako je navedeno u skladu s članom 17. stavom 2.

3. Nezavisno od stava 1., država članica može odlučiti da se, na unutrašnjem pakovanju veterinarskog lijeka stavljenog na raspolaganje na njenom državnom području, informacijama koje se zahtijevaju na osnovu stava 1. doda identifikacioni kod.

#### *Član 11.*

##### **Obilježavanje spoljnjeg pakovanja veterinarskog lijeka**

1. Spoljnje pakovanje veterinarskog lijeka sadrži sljedeće informacije i ne sadrži nikakve druge informacije osim:

- (a) informacija iz člana 10. stava 1.;
- (b) sadržaja po masi, volumenu ili broju jedinica unutrašnjeg pakovanja veterinarskog lijeka;
- (c) upozorenja da se veterinarski lijek mora čuvati izvan domašaja djece;
- (d) upozorenja da je veterinarski lijek namijenjen „samo za liječenje životinja”;
- (e) ne dovodeći u pitanje član 14. stav 4., preporuke da se pročita uputstvo za lijek;
- (f) u slučaju homeopatskih veterinarskih lijekova, teksta „homeopatski veterinarski lijek”;
- (g) u slučaju veterinarskih lijekova koji se ne izdaju na veterinarski recept, indikacije ili indikacija;
- (h) broja dozvole za stavljanje u promet.

2. Država članica može odlučiti da se, na spoljnjem pakovanju veterinarskog lijeka stavljenog na raspolaganje na njenom državnom području, informacijama koje se zahtijevaju na osnovu stava 1. doda identifikacioni kod. Takav se kod može koristiti kao zamjena za broj dozvole za stavljanje u promet iz stava 1. tačke (h).

3. Informacije iz stava 1. ovog člana moraju biti napisane čitljivim i jasno razumljivim slovima ili u obliku skraćenica ili piktograma koji su uobičajeni u cijeloj Uniji, kako je navedeno u skladu s članom 17. stavom 2.

4. Ako ne postoji spoljnje pakovanje, sve informacije iz stava 1. i 2. navode se na unutrašnjem pakovanju.

#### *Član 12.*

##### **Obilježavanje malih jedinica unutrašnjeg pakovanja veterinarskog lijeka**

1. Odstupajući od člana 10., jedinice unutrašnjeg pakovanja koje su premale da bi u čitljivom obliku sadržale informacije iz tog člana sadrže sljedeće informacije i nikakve druge informacije osim:

- (a) naziva veterinarskog lijeka;
- (b) kvantitativnih podataka za aktivne supstance;

(c) broja serije kojem prethodi riječ „Lot”;

(d) roka upotrebe napisanog u obliku: „mm/gggg”, kojem prethodi skraćenica „Exp.”.

2. Jedinice unutrašnjeg pakovanja iz stava 1. ovog člana moraju imati spoljnje pakovanje koje sadrži informacije koje se zahtijevaju u članu 11. stavovima 1., 2. i 3.

### *Član 13.*

#### **Dodatne informacije na unutrašnjem i spoljnjem pakovanju veterinarskog lijeka**

Odstupajući od člana 10. stava 1., člana 11. stava 1. i člana 12. stava 1., države članice mogu na svom državnom području i na zahtjev podnosioca zahtjeva dopustiti podnosiocu zahtjeva da na unutrašnjem pakovanju ili spoljnjem pakovanju veterinarskog lijeka uključi dodatne korisne informacije koje su u skladu sa sažetkom karakteristika proizvoda, a koje nijesu oglašavanje veterinarskog lijeka.

### *Član 14.*

#### **Uputstvo za lijek veterinarskog lijeka**

1. Nosilac dozvole za stavljanje u promet stavlja na raspolaganje uputstvo za lijek za svaki veterinarski lijek. Uputstvo za lijek sadrži barem sljedeće informacije:

- (a) naziv ili naziv kompanije i stalnu adresu ili registrovano sjedište nosioca dozvole za stavljanje u promet te proizvođača i, ako je primjenjivo, predstavnika nosiova dozvole za stavljanje u promet;
- (b) naziv veterinarskog lijeka, iza kojeg slijedi njegova jačina i farmaceutski oblik;
- (c) kvalitativni i kvantitativni sastav aktivne supstance ili aktivnih supstanci;
- (d) ciljne vrste, doziranje za svaku vrstu, način i put primjene te, ako je potrebno, savjet za ispravnu primjenu;
- (e) indikacije za primjenu;
- (f) kontraindikacije i neželjene događaje;
- (g) ako je primjenjivo, karencu, čak i ako je ona nula;
- (h) posebne mjere čuvanja, ako postoje;
- (i) informacije važne za bezbjednost ili zaštitu zdravlja, uključujući sve posebne mjere opreza u vezi sa primjenom i sva druga upozorenja;
- (j) informacije o sistemima za prikupljanje iz člana 117. koje se odnose na dati veterinarski lijek;
- (k) broj dozvole za stavljanje u promet;
- (l) podatke za kontakt nosioca dozvole za stavljanje u promet ili, u zavisnosti od slučaja, njegovog predstavnika kako bi se mogle prijaviti sumnje na neželjene događaje;
- (m) klasifikaciju veterinarskog lijeka, kako je navedeno u članu 34.

2. Uputstvo za lijek može sadržati dodatne informacije u vezi s distribucijom, posjedovanjem ili bilo kojim nužnim mjerama opreza u skladu sa dozvolom za stavljanje u promet, pod uslovom da te informacije nijesu promotivne prirode. Te se dodatne informacije navode u uputstvu za lijek na način

da su jasno odvojene od informacija iz stava 1.

3. Uputstvo za lijek mora biti napisano i oblikovano tako da bude čitljivo, jasno i razumljivo, uz upotrebu izraza koji su razumljivi široj javnosti. Države članice mogu odlučiti da će biti dostupna na papiru ili elektronski ili u oba oblika.

4. Odstupajući od stava 1., informacije koje se zahtijevaju u skladu s ovim članom alternativno se mogu pružiti na pakovanju veterinarskog lijeka.

#### *Član 15.*

### **Opšti zahtjev u pogledu informacija o proizvodu**

Informacije navedene u članovima od 10. do 14. moraju biti u skladu sa sažetkom karakteristika proizvoda kako je utvrđeno u članu 35.

#### *Član 16.*

### **Uputstvo za lijek za registrovane homeopatske veterinarske lijekove**

Odstupajući od člana 14. stava 1., uputstvo za lijek za homeopatski veterinarski lijek registrovan u skladu s članom 86. sadrži barem sljedeće informacije:

- (a) naučni naziv izvorne tinkture ili tinktura (*stock*) iza kojeg se navodi stepen razrjeđenja, upotrebljavajući simbole Evropske farmakopeje ili, ako oni ne postoje, simbole farmakopeja koje se službeno upotrebljavaju u državama članicama;
- (b) naziv ili naziv kompanije i stalnu adresu ili registrovano sjedište nosioca registracije te, prema potrebi, proizvođača;
- (c) način primjene i, ako je potrebno, put primjene;
- (d) farmaceutski oblik;
- (e) posebne mjere čuvanja, ako postoje;
- (f) ciljne vrste i, prema potrebi, dozu za svaku takvu vrstu;
- (g) posebno upozorenje za homeopatski veterinarski lijek, ako je potrebno;
- (h) broj registracije;
- (i) karencu, ako je primjenjivo;
- (j) tekst „homeopatski veterinarski lijek”.

#### *Član 17.*

### **Ovlašćenja za sprovođenje u vezi s ovim odjeljkom**

1. Komisija prema potrebi aktima za sprovođenje utvrđuje jedinstvena pravila o identifikacionom kodu iz člana 10. stava 3. i člana 11. stava 2. Ti se akti za sprovođenje donose u skladu s postupkom ispitivanja iz člana 145. stava 2.

2. Komisija aktima za sprovođenje donosi popis skraćenica i piktograma zajedničkih za cijelu Uniju koje treba upotrebljavati za potrebe člana 10. stava 2. i člana 11. stava 3. Ti se akti za sprovođenje donose u skladu s postupkom ispitivanja iz člana 145. stava 2.

3. Komisija aktima za sprovođenje utvrđuje jedinstvena pravila o veličini malih jedinica unutrašnjeg pakovanja iz člana 12. Ti se akti za sprovođenje donose u skladu s postupkom ispitivanja iz člana

## O d j e l j a k 5 .

### **Posebni zahtjevi za generičke , hibridne i kombinovane veterinarske lijekove, te za zahtjeve koji se zasnivaju na informisanom pristanku i bibliografskim podacima**

#### *Član 18.*

#### **Generički veterinarski lijekovi**

1. Odstupajući od člana 8. stava 1. tačke (b), zahtjev za izdavanje dozvole za stavljanje u promet generičkog veterinarskog lijeka ne mora sadržati dokumentaciju o bezbjednosti i efikasnosti ako su ispunjeni sljedeći uslovi:

- (a) ispitivanjima biorasploživosti utvrđena je bioekvivalencija generičkog veterinarskog lijeka s referentnim veterinarskim lijekom ili je dato obrazloženje zašto takva ispitivanja nijesu sprovedena;
- (b) zahtjev ispunjava zahtjeve koji su utvrđeni u Prilogu II.;
- (c) podnosilac zahtjeva dokaže da se zahtjev odnosi na generički veterinarski lijek referentnog veterinarskog lijeka za koji je period zaštite tehničke dokumentacije, utvrđeno u članovima 39. i 40., isteklo ili treba isteći za manje od dvije godine;

2. Ako se aktivna supstanca generičkog veterinarskog lijeka sastoji od soli, estera, etera, izomera, mješavina izomera, kompleksa i derivata koji su drugačiji od onih u aktivnoj supstanci upotrijebljenoj u referentnom veterinarskom lijeku, smatra se da je jednaka aktivnoj susptanci upotrijebljenoj u referentnom veterinarskom lijeku, osim ako se znatno razlikuje u svojstvima u pogledu bezbjednosti ili efikasnosti. Ako se znatno razlikuje u tim svojstvima, podnosilac zahtjeva dostavlja dodatne informacije kako bi dokazao bezbjednost i efikasnost različitih soli, estera ili derivata odobrene aktivne supstance referentnog veterinarskog lijeka.

3. Ako se predstave različiti oralni farmaceutski oblici generičkog veterinarskog lijeka s neposrednim otpuštanjem, oni se smatraju istim farmaceutskim oblikom.

4. Ako referentni veterinarski lijek nije odobren u državi članici u kojoj se podnosi zahtjev za generički veterinarski lijek ili ako se zahtjev podnosi u skladu s članom 42. stavom 4. u slučaju kada je referentni veterinarski lijek odobren u nekoj državi članici, podnosilac zahtjeva u svojem zahtjevu navodi državu članicu u kojoj je odobren referentni veterinarski lijek.

5. Nadležno tijelo ili Agencija, u zavisnosti od slučaja, mogu zatražiti informacije o referentnom veterinarskom lijeku od nadležnog tijela države članice u kojoj je odobren. Te se informacije šalju strani koja ih je zatražila u roku od 30 dana od prijema zahtjeva.

6. Sažetak karakteristika generičkog veterinarskog lijeka mora biti u osnovi sličan sažetku karakteristika referentnog veterinarskog lijeka. Međutim, taj se zahtjev ne primjenjuje na one djelove sažetka karakteristika referentnog veterinarskog lijeka koji se odnose na indikacije ili farmaceutske oblike koji su u vrijeme odobravanja generičkog veterinarskog lijeka još uvijek zaštićeni patentnim pravom.

7. Nadležno tijelo ili Agencija, u zavisnosti od slučaja, mogu zahtijevati od podnosioca zahtjeva da dostavi podatke o bezbjednosti u pogledu rizika koje generički veterinarski lijek može predstavljati za životnu sredinu ako je dozvola za stavljanje u promet za referentni veterinarski lijek izdata prije 1. oktobra 2005.

#### *Član 19.*

#### **Hibridni veterinarski lijekovi**

1. Odstupajući od člana 18. stava 1., rezultati odgovarajućih pretkliničkih ispitivanja ili kliničkih ispitivanja zahtijevaju se ako veterinarski lijek nema sva svojstva generičkog veterinarskog lijeka zbog

jednog od sljedećih razloga ili više njih:

- (a) aktivna supstanca ili aktivne supstance, indikacije za primjenu, jačina, farmaceutski oblik ili put primjene generičkog veterinarskog lijeka promijenjeni su u poređenju s referentnim veterinarskim lijekom;
- (b) ispitivanja biorasploživosti ne mogu se upotrijebiti za dokazivanje bioekvivalencije s referentnim veterinarskim lijekom; ili
- (c) postoje razlike u sirovinama ili procesima proizvodnje biološkog veterinarskog lijeka i referentnog biološkog veterinarskog lijeka.

2. Pretklinička ispitivanja ili klinička ispitivanja hibridnog veterinarskog lijeka mogu se sprovesti na serijama referentnog veterinarskog lijeka odobrenog u Uniji ili u trećoj zemlji. Podnosilac zahtjeva dokazuje da je referentni veterinarski lijek odobren u trećoj zemlji u skladu sa zahtjevima jednakim onima koji su utvrđeni u Uniji za referentni veterinarski lijek te da su oni toliko vrlo slični da se mogu zamijeniti u kliničkim ispitivanjima.

*Član 20.*

### **Kombinovani veterinarski lijekovi**

Odstupajući od člana 8. stava 1. tačke (b), u slučaju veterinarskih lijekova koji sadrže aktivne supstance koje se upotrebljavaju u sastavu odobrenih veterinarskih lijekova nije potrebno dostaviti podatke o bezbjednosti i efikasnosti za svaku pojedinačnu aktivnu supstancu.

*Član 21.*

### **Zahtjev koji se zasniva na informisanom pristanku**

Odstupajući od člana 8. stava 1. tačke (b), od podnosioca zahtjeva za izdavanje dozvole za stavljanje veterinarskog lijeka u promet ne zahtijeva se dostavljanje tehničke dokumentacije o kvalitetu, bezbjednosti i efikasnosti ako taj podnosilac zahtjeva dokaže, u obliku odobrenja za pristup, da mu je dozvoljeno koristiti se takvom dokumentacijom podnesenom u vezi sa već odobrenim veterinarskim lijekom.

*Član 22.*

### **Zahtjev koji je zasnovan na bibliografskim podacima**

1. Odstupajući od člana 8. stava 1. tačke (b), od podnosioca zahtjeva ne zahtijeva se dostavljanje dokumentacije o bezbjednosti i efikasnosti ako taj podnosilac zahtjeva dokaže da su aktivne supstance veterinarskog lijeka u provjerenoj veterinarskoj upotrebi u Uniji već najmanje deset godina, te da su dokazano efikasne i imaju prihvatljiv nivo bezbjednosti.

2. Zahtjev mora ispunjavati zahtjeve utvrđene u Prilogu II.

**O d j e l j a k 6 .**

## **Dozvole za stavljanje u promet za ograničeno tržište i u izuzetnim okolnostima**

*Član 23.*

### **Zahtjevi za ograničena tržišta**

1. Odstupajući od člana 8. stava 1. tačke (b), od podnosioca zahtjeva ne zahtijeva se dostavljanje sveobuhvatne dokumentacije o bezbjednosti ili efikasnosti koja se zahtijeva u skladu s Prilogom II. ako su ispunjeni svi sljedeći uslovi:

- (a) korist za zdravlje životinja ili javno zdravlje od toga što će veterinarski lijek biti na raspolaganju na tržištu veća je od rizika svojstvenog činjenici da određena dokumentacija nije dostavljena;

(b) podnositelj zahtjeva dostavio je dokaze da je veterinarski lijek namijenjen ograničenom tržištu.

2. Ako je dozvola za stavljanje veterinarskog lijeka u promet izdata u skladu s ovim članom, u sažetku karakteristika proizvoda jasno se navodi da je zbog nedostataka sveobuhvatnih podataka o bezbjednosti ili efikasnosti sprovedena samo ograničena ocjena bezbjednosti ili efikasnosti.

#### *Član 24.*

##### **Važenje dozvole za stavljanje u promet za ograničeno tržište i postupak njegovog ponovnog razmatranja**

1. Odstupajući od člana 5. stava 2., dozvola za stavljanje u promet za ograničeno tržište važi na period od pet godina.

2. Prije isteka petogodišnjeg perioda važenja iz stava 1. ovog člana dozvole za stavljanje u promet za ograničeno tržište koje su izdate u skladu sa članom 23. ponovo se razmatraju na osnovu zahtjeva nosioca te dozvole za stavljanje u promet. Taj zahtjev mora uključivati ažuriranu procjenu koristi i rizika.

3. Nosilac dozvole za stavljanje u promet za ograničeno tržište podnosi zahtjev za ponovno razmatranje nadležnom tijelu koje je izdalo dozvolu ili Agenciji, u zavisnosti od slučaja, najmanje šest mjeseci prije isteka petogodišnjeg perioda važenja iz stava 1. ovog člana. Zahtjev za ponovno razmatranje ograničava se na dokazivanje da su uslovi iz člana 23. stava 1. i dalje ispunjeni.

4. Kada se podnese zahtjev za ponovno razmatranje, dozvola za stavljanje u promet za ograničeno tržište ostaje važeća sve dok nadležno tijelo ili Komisija, u zavisnosti od slučaja, ne donesu odluku o zahtjevu.

5. Nadležno tijelo ili Agencija, u zavisnosti od slučaja, procjenjuju zahtjeve za ponovno razmatranje i produženje važenja dozvole za stavljanje u promet.

Na osnovu te procjene, ako odnos koristi i rizika ostane pozitivan, nadležno tijelo ili Agencija, u zavisnosti od slučaja, produžuje period važenja dozvole za stavljanje u promet za dodatne periode od pet godina.

6. Nadležno tijelo ili Komisija, u zavisnosti od slučaja, mogu za veterinarski lijek koji je odobren za ograničeno tržište u svakom trenutku izdati dozvolu za stavljanje u promet koja je validna na neograničeni period, pod uslovom da nosilac dozvole za stavljanje u promet za ograničeno tržište dostavi podatke o bezbjednosti ili efikasnosti iz člana 23. stava 1. koji nedostaju.

#### *Član 25.*

##### **Zahtjevi u izuzetnim okolnostima**

Odstupajući od člana 8. stava 1. tačke (b), u izuzetnim okolnostima povezanim sa zdravljem životinja ili javnim zdravljem, podnositelj zahtjeva može podnijeti zahtjev koji ne ispunjava sve zahtjeve iz te tačke za koji je korist za zdravlje životinja ili javno zdravlje od toga što će dati veterinarski lijek biti odmah na raspolaganju na tržištu veća od rizika svojstvenog činjenici da nije dostavljena određena dokumentacija o kvalitetu, bezbjednosti i efikasnosti. U takvom slučaju podnositelj zahtjeva mora dokazati da zbog objektivnih i provjerljivih razloga nije moguće dostaviti određenu dokumentaciju o kvalitetu, bezbjednosti i efikasnosti koja se zahtijeva u skladu s Prilogom II.

#### *Član 26.*

##### **Uslovi dozvole za stavljanje u promet u izuzetnim okolnostima**

1. U izuzetnim okolnostima iz člana 25. dozvola za stavljanje u promet može se izdati ako nosilac dozvole za stavljanje u promet ispunjava jedan od sljedećih zahtjeva ili više njih:

- (a) zahtjev da se uvedu uslovi ili ograničenja, posebno u odnosu na bezbjednost veterinarskog lijeka;
- (b) zahtjev da se nadležna tijela ili Agencija, u zavisnosti od slučaja, obavijeste o svakom neželjenom događaju povezanom s primjenom veterinarskog lijeka;
- (c) zahtjev da se sprovedu ispitivanja nakon dobijanja dozvole.

2. Ako je dozvola za stavljanje veterinarskog lijeka u promet izdata u skladu s ovim članom, u sažetku karakteristika proizvoda jasno se navodi da je zbog nedostataka sveobuhvatnih podataka o kvalitetu, bezbjednosti i efikasnosti sprovedena samo ograničena ocjena kvaliteta, bezbjednosti ili efikasnosti.

#### *Član 27.*

### **Važenje dozvole za stavljanje u promet u izuzetnim okolnostima i postupak njegovog ponovnog razmatranja**

1. Odstupajući od člana 5. stava 2., dozvola za stavljanje u promet u izuzetnim okolnostima važi godinu dana.
2. Prije isteka jednogodišnjeg perioda važenja iz stava 1. ovog člana dozvole za stavljanje u promet izdate u skladu s članovima 25. i 26. ponovo se razmatraju na osnovu zahtjeva nosioca te dozvole za stavljanje u promet. Taj zahtjev mora uključivati ažuriranu procjenu koristi i rizika.
3. Nosilac dozvole za stavljanje u promet u izuzetnim okolnostima podnosi zahtjev za ponovno razmatranje nadležnom tijelu koje je izdalo dozvolu ili Agenciji, u zavisnosti od slučaja, najmanje tri mjeseca prije isteka jednogodišnjeg perioda važenja iz stava 1. U zahtjevu za ponovno razmatranje dokazuje se da su izuzetne okolnosti povezane sa zdravljem životinja ili javnim zdravljem i dalje na snazi.
4. Kada se podnese zahtjev za ponovno razmatranje, dozvola za stavljanje u promet ostaje važeća sve dok nadležno tijelo ili Komisija, u zavisnosti od slučaja, ne donesu odluku o zahtjevu.
5. Nadležno tijelo ili Agencija, u zavisnosti od slučaja, procjenjuju zahtjev.

Na osnovu te procjene, ako odnos koristi i rizika ostane pozitivan, nadležno tijelo ili Agencija, u zavisnosti od slučaja, produžuje period važenja dozvole za stavljanje u promet za godinu dana.

6. Nadležno tijelo ili Komisija, u zavisnosti od slučaja, mogu za veterinarski lijek koji je odobren u skladu s članovima 25. i 26. u svakom trenutku izdati dozvolu za stavljanje u promet koja važi na neograničeno vrijeme, pod uslovom da nosilac dozvole za stavljanje u promet dostavi podatke o kvalitetu, bezbjednosti i efikasnosti iz člana 25. koji nedostaju.

#### *Odjeljak 7 .*

### **Razmatranje zahtjeva i osnove za izdavanje dozvole za stavljanje u promet**

#### *Član 28.*

### **Razmatranje zahtjeva**

1. Nadležno tijelo ili Agencija, u zavisnosti od slučaja, kojima je podnesen zahtjev u skladu s članom 6.:
  - (a) provjeravaju ispunjavaju li podneseni podaci zahtjeve utvrđene u članu 8;
  - (b) procjenjuju veterinarski lijek s obzirom na dostavljenu dokumentaciju o kvalitetu, bezbjednosti i efikasnosti.
  - (c) sastavljaju zaključak o odnosu koristi i rizika za veterinarski lijek.



2. Tokom postupka razmatranja zahtjeva za izdavanje dozvole za stavljanje u promet veterinarskih lijekova koji sadrže genetski modifikovane organizme ili se sastoje od genetski modifikovanih organizama, kako je navedeno u članu 8. stavu 5. ove Regulative, Agencija sprovodi potrebna savjetovanja s tijelima koja su Unija ili države članice osnovale u skladu s Direktivom 2001/18/EZ.

#### *Član 29.*

##### **Zahtjevi laboratorijima tokom razmatranja zahtjeva**

1. Nadležno tijelo ili Agencija, u zavisnosti od slučaja, koji razmatraju zahtjev mogu zatražiti od podnosioca zahtjeva da dostavi referentnom laboratoriju Evropske unije, službenom laboratoriju za kontrolu lijekova ili laboratoriju koji je za tu svrhu odredila država članica uzorke koji su potrebni kako bi se:

- (a) ispitali veterinarski lijek, njegovi polazni materijali i, ako je to potrebno, njegovi međuproizvodi ili druge sastavne supstance, kako bi se obezbijedilo da su metode kontrole kojima se koristio proizvođač i koje su opisane u dokumentaciji priloženoj zahtjevu zadovoljavajuće;
- (b) provjerilo, u slučaju veterinarskih lijekova namijenjenih za životinje koje se koriste za proizvodnju hrane, je li analitička metoda detekcije koju je predložio podnosilac zahtjeva za potrebe testova delecije rezidua zadovoljavajuća i prikladna za upotrebu u svrhu otkrivanja prisutnosti nivoa rezidua, posebno onih koji premašuju najviši dozvoljeni nivo farmakološki aktivne supstance koju je Komisija utvrdila u skladu s Regulativom (EZ) br. 470/2009, i za potrebe službenih kontrola životinja i proizvoda životinjskog porijekla u skladu s Regulativom (EU) 2017/625.

2. Rokovi utvrđeni u članovima 44, 47., 49., 52. i 53. ne teku dok se ne dostave uzorci zatraženi u skladu sa stavom 1. ovog člana.

#### *Član 30.*

##### **Informacije o proizvođačima u trećim zemljama**

Nadležno tijelo ili Agencija, u zavisnosti od slučaja, kojima je podnesen zahtjev u skladu s članom 6. postupkom utvrđenim u članovima 88., 89. i 90. utvrđuju mogu li proizvođači veterinarskih lijekova iz trećih zemalja proizvoditi dati veterinarski lijek ili sprovoditi kontrolna ispitivanja u skladu s metodama koje su opisane u dokumentaciji priloženoj zahtjevu u skladu s članom 8. stavom 1. Nadležno tijelo ili Agencija, u zavisnosti od slučaja, mogu od relevantnog nadležnog tijela zatražiti da iznese informacije kojima se potvrđuje da proizvođači veterinarskih lijekova mogu sprovoditi aktivnosti iz ovog člana.

#### *Član 31.*

##### **Dodatne informacije od podnosioca zahtjeva**

Nadležno tijelo ili Agencija, u zavisnosti od slučaja, kojima je podnesen zahtjev u skladu s članom 6. obavještavaju podnosioca zahtjeva o tome je li dokumentacija koja je priložena zahtjevu nepotpuna. Nadležno tijelo ili Agencija, u zavisnosti od slučaja, zahtijevaju od podnosioca zahtjeva da dostavi dodatne informacije u zadanom roku. U takvom slučaju rokovi utvrđeni u članovima 44., 47., 49., 52. i 53. ne teku dok se ne dostave dodatne informacije.

#### *Član 32.*

##### **Povlačenje zahtjeva**

1. Podnosilac zahtjeva može povući zahtjev za izdavanje dozvole za stavljanje u promet koji je podnio nadležnom tijelu ili Agenciji, u zavisnosti od slučaja, bilo kada prije donošenja odluke iz člana 44., 47., 49., 52. ili 53.

2. Ako podnosilac zahtjeva povuče zahtjev za izdavanje dozvole za stavljanje u promet koji je podnio nadležnom tijelu ili Agenciji, u zavisnosti od slučaja, i ako to učini prije završetka razmatranja zahtjeva kako je navedeno u članu 28., podnosilac zahtjeva saopštava razloge za takvo povlačenje

nadležnom tijelu ili Agenciji, u zavisnosti od slučaja, kojima je podnio zahtjev u skladu s članom 6.

3. Nadležno tijelo ili Agencija, u zavisnosti od slučaja, objavljuju informacije da je zahtjev povučen, zajedno s izvještajem ili mišljenjem, u zavisnosti od slučaja, ako je ono već sastavljeno, nakon brisanja poslovno povjerljivih informacija.

### *Član 33.*

#### **Ishod ocjenjivanja**

1. Nadležno tijelo ili Agencija, u zavisnosti od slučaja, koji razmatraju zahtjev u skladu s članom 28. pripremaju izvještaj o procjeni odnosno mišljenje. U slučaju pozitivne procjene, izvještaje o procjeni ili mišljenje uključuju sljedeće:

- (a) sažetak karakteristika lijeka koji sadrži podatke utvrđene u članu 35.;
  - (b) podatke o svim uslovima ili ograničenjima koje je potrebno odrediti u odnosu na snabdijevanje ili bezbjednu i efikasnu primjenu datog veterinarskog lijeka, uključujući klasifikaciju veterinarskog lijeka u skladu s članom 34.;
  - (c) tekst obilježavanja i uputstvo za lijek iz člana od 10. do 14.
2. U slučaju negativne procjene izvještaj o procjeni, ili mišljenje iz stava 1. sadrži obrazloženje zaključaka.

### *Član 34.*

#### **Klasifikacija veterinarskih lijekova**

1. Nadležno tijelo ili Komisija, u zavisnosti od slučaja, koji izdaju dozvolu za stavljanje u promet kako je navedeno u članu 5. stavu 1. klasifikuj u sljedeće veterinarske lijekove u grupu onih koji se izdaju na veterinarski recept:

- (a) veterinarske lijekove koji sadrže opojne droge ili psihotropne supstance, ili supstance koje se često koriste pri ilegalnoj proizvodnji tih droga ili supstance, uključujući one koje su obuhvaćene Jedinstvenom konvencijom Ujedinjenih naroda o opojnim drogama iz 1961., kako je izmijenjena Protokolom iz 1972., Konvencijom Ujedinjenih naroda o psihotropnim supstancama iz 1971., Konvencijom Ujedinjenih naroda protiv nezakonite trgovine opojnim drogama i psihotropnim supstancama iz 1988. ili zakonodavstvom Unije o prekursorima za droge;
- (b) veterinarske lijekove namijenjene životinjama koje se koriste za proizvodnju hrane;
- (c) antimikrobne veterinarske lijekove;
- (d) veterinarske lijekove koji su namijenjeni liječenju patoloških procesa za koje je nužno postavljanje prethodne tačne dijagnoze ili čija primjena može izazvati efekte koji sprečavaju ili utieču na naknadno dijagnostifikovanje ili terapijske mjere;
- (e) veterinarske lijekove koji se koriste za eutanaziju životinja;
- (f) veterinarske lijekove koji sadrže aktivnu supstancu koja je manje od pet godina odobrena u Uniji;
- (g) imunološke veterinarske lijekove;
- (h) ne dovodeći u pitanje Direktivu Savjeta 96/22/EZ<sup>5</sup>, veterinarske lijekove koji sadrže aktivne supstance

<sup>5</sup> Direktiva Savjeta 96/22/EZ od 29. aprila 1996. o zabrani primjene određenih supstanci hormonskog, ili tireostatskog efekta i beta-agonista na farmским životinjama i stavljanju van snage direktiva 81/602/EEZ, 88/146/EEZ i 88/299/EEZ (SL L 125, 23.5.1996., str. 3.).

hormonskog ili tireostatskog efekta ili beta-agoniste.

2. Nezavisno od stava 1. ovog člana, nadležno tijelo ili Komisija, u zavisnosti od slučaja, mogu klasifikovati veterinarski lijek u grupu onih koji se izdaju na veterinarski recept ako se on prema nacionalnom pravu klasifikuje kao opojna droga ili ako su u sažetku karakteristika lijeka iz člana 35. navedene posebne mjere opreza.

3. Odstupajući od stava 1., nadležno tijelo ili Komisija, u zavisnosti od slučaja, mogu, izuzev veterinarskih lijekova iz stava 1. tačaka (a), (c), (e) i (h), klasifikovati veterinarski lijek u grupu onih koji se ne izdaju na veterinarski recept ako su ispunjeni svi sljedeći uslovi:

- (a) primjena veterinarskog lijeka ograničena je na farmaceutske oblike koji ne zahtijevaju neko posebno znanje ili stručnost pri primjeni proizvoda;
- (b) veterinarski lijek ne predstavlja direktan ili indirektan rizik, čak i ako se primjenjuje nestručno, za životinju ili životinje koje se liječe ili za druge životinje, za osobu koja ga primjenjuje ili za životnu sredinu;
- (c) sažetak karakteristika veterinarskog lijeka ne sadrži upozorenja o potencijalnim ozbiljnim štetnim događajima koji proizlaze iz pravilne primjene;
- (d) prethodno nije bilo prijavljivanja učestalih štetnih događaja povezanih s veterinarskim lijekom ili s bilo kojim drugim proizvodom koji sadrži istu aktivnu supstancu;
- (e) sažetak karakteristika proizvoda ne upućuje na kontraindikacije vezane za primjenu datog proizvoda u kombinaciji s drugim veterinarskim lijekovima koji se obično izdaju bez recepta;
- (f) nema rizika za javno zdravlje u pogledu rezidua u hrani dobijenoj od liječenih životinja, čak i ako se veterinarski lijek nestručno primjenjuje;
- (g) nema rizika za javno zdravlje ili zdravlje životinja zbog razvijanja rezistencije na supstance, čak i ako se veterinarski lijek koji sadrži takve supstance nepravilno primjenjuje.

#### *Član 35.*

##### **Sažetak karakteristika proizvoda**

1. Sažetak karakteristika proizvoda iz člana 33. stava 1. tačke (a) sadrži, niže navedenim redoslijedom, sljedeće informacije:

- (a) naziv veterinarskog lijeka iza kojeg slijedi njegova jačina i farmaceutski oblik ili, ako je primjenjivo, popis naziva veterinarskog lijeka kako je to odobreno u različitim državama članicama;
- (b) kvalitativni i kvantitativni sastav aktivne supstance ili aktivnih supstanci i kvalitativni sastav pomoćnih supstanci i drugih sastojaka, navodeći njihov uobičajeni naziv ili hemijski opis i njihov kvantitativni sastav, ako su te informacije bitne za pravilnu primjenu veterinarskog lijeka
- (c) kliničke podatke:
  - i. ciljne vrste;
  - ii. indikacije za primjenu za sve ciljne vrste;
  - iii. kontraindikacije;
  - iv. posebna upozorenja;
  - v. posebne mjere opreza prilikom primjene, uključujući naročito posebne mjere opreza za bezbjednu

primjenu kod ciljnih vrsta, posebne mjere opreza koje treba preduzeti osoba koja primjenjuje veterinarski lijek na životinjama i posebne mjere opreza za zaštitu životne sredine;

- vi. učestalost i ozbiljnost štetnih događaja;
- vii. primjenu tokom graviditeta, laktacije ili nošenja;
- viii. interakcije s drugim proizvodima i druge oblike interakcije;
- ix. puteve primjene i doziranje;
- x. simptome predoziranja te, kada je primjenjivo, hitne postupke i protivotrove u slučaju predoziranja;
- xi. posebna ograničenja za primjenu;
- xii. posebne uslove primjene, uključujući ograničenja primjene antimikrobnih i antiparazitskih veterinarskih lijekova kako bi se ograničio rizik razvoja rezistencije;
- xiii. ako je primjenjivo, perioda karence, čak i ako su ona nula;

(d) farmakološke podatke:

- i. Anatomsko-terapijsko-hemijsku klasifikaciju („ATC klasifikacija veterinarskih lijekova”);
- ii. farmakodinamiku;
- iii. farmakokinetiku;

U slučaju imunološkog veterinarskog lijeka, umjesto podtačaka i., ii. i iii., imunološke informacije;

(e) farmaceutske podatke:

- i. glavne inkompatibilnosti;
- ii. rok važenja, prema potrebi i nakon rekonstitucije proizvoda ili nakon prvog otvaranja unutrašnjeg pakovanja;
- iii. posebne mjere predostrožnosti za čuvanje;
- iv. vrstu i sastav unutrašnjeg pakovanja;
- v. zahtjev da se za zbrinjavanje neiskorišćenih veterinarskih lijekova ili otpada nastalog primjenom takvih proizvoda koristi program vraćanja proizvoda i, prema potrebi, dodatne mjere opreza u pogledu zbrinjavanja opasnog otpada koji predstavljaju neiskorišćeni veterinarski lijekovi ili otpad nastao primjenom takvih proizvoda;

(f) naziv nosilaca dozvole za stavljanje u promet;

(g) broj ili brojeve dozvole za stavljanje u promet;

(h) datum prve dozvole za stavljanje u promet;

- (i) datum zadnje revizije sažetka karakteristika lijeka;
- (j) ako je primjenjivo, za veterinarske lijekove iz člana 23. ili člana 25., sljedeću izjavu:
  - i. „dozvola za stavljanje u promet izdata za ograničeno tržište, te se stoga procjena zasniva na posebno prilagođenim zahtjevima u pogledu dokumentacije”; ili
  - ii. „dozvola za stavljanje u promet u izuzetnim okolnostima te se stoga procjena zasniva na posebno prilagođenim zahtjevima u pogledu dokumentacije”.
- (k) informacije o sistemima za prikupljanje iz člana 117. koje se odnose na dati veterinarski lijek;
- (l) klasifikaciju veterinarskog lijeka kako je navedeno u članu 34. za svaku državu članicu u kojoj je odobren.

2. U slučaju generičkih veterinarskih lijekova mogu se izostaviti djelovi sažetka karakteristika referentnog veterinarskog lijeka koji se odnose na indikacije ili farmaceutske oblike koji su u trenutku stavljanja u promet generičkog veterinarskog lijeka zaštićeni patentnim pravom u državi članici.

#### *Član 36.*

##### **Odluke o izdavanju dozvole za stavljanje u promet**

1. Odluke o izdavanju dozvole za stavljanje u promet iz člana 5. stava 1. donose se na osnovu dokumenata pripremljenih u skladu s članom 33. stavom 1. i u noj se navode svi uslovi povezani sa stavljanjem u promet veterinarskog lijeka kao i sažetak karakteristika lijeka („uslovi dozvole za stavljanje u promet”).
2. Ako se zahtjev odnosi na antimikrobni veterinarski lijek, nadležno tijelo ili Komisija, u zavisnosti od slučaja, mogu zahtijevati od nosilaca dozvole za stavljanje u promet da sprovedu ispitivanja nakon dobijanja dozvole kako bi se obezbijedilo da odnos koristi i rizika ostane pozitivan s obzirom na mogući razvoj antimikrobne rezistencije.

#### *Član 37.*

##### **Odluke o odbijanju zahtjeva za izdavanje dozvole za stavljanje u promet**

1. Odluke o odbijanju zahtjeva za izdavanje dozvole za stavljanje u promet iz člana 5. stava 1. donose se na osnovu dokumenata pripremljenih u skladu s članom 33. stavom 1., te su propisno opravdane i uključuju razloge za odbijanje.
2. Zahtjev za izdavanje dozvole za stavljanje u promet odbija se ako je ispunjen bilo koji od sljedećih uslova:
  - (a) zahtjev nije u skladu s ovim poglavljem;
  - (b) odnos koristi i rizika veterinarskog lijeka je negativan;
  - (c) podnosilac zahtjeva nije dostavio dovoljno informacija o kvalitetu, bezbjednosti i efikasnosti veterinarskog lijeka;
  - (d) veterinarski lijek je antimikrobni veterinarski lijek namijenjen za primjenu kao pospješivač rasta liječenih životinja ili za povećanje prinosa kod liječenih životinja;
  - (e) predloženi period karence nije dovoljno dug da bi se obezbijedila bezbjednost hrane ili je nedovoljno potkrijepljena;
  - (f) rizik za javno zdravlje u slučaju razvoja antimikrobne rezistencije ili antiparazitske rezistencije veći je od koristi koje veterinarski lijek ima za zdravlje životinja;

- (g) podnosilac zahtjeva nije pružio dovoljno dokaza o efikasnosti što se tiče ciljnih vrsta;
  - (h) kvalitativni i kvantitativni sastav veterinarskog lijeka ne odgovara onome koji je naveden u zahtjevu;
  - (i) rizici za javno zdravlje ili zdravlje životinja ili za životnu sredinu nijesu dovoljno uzeti u obzir; ili
  - (j) aktivna supstanca u veterinarskom lijeku ispunjava kriterijume da bi se smatrala postojanom, bioakumulativnom i otrovnom ili vrlo postojanom i vrlo bioakumulativnom supstancom, a veterinarski lijek namijenjen za primjenu na životinjama koje se koriste za proizvodnju hrane, osim ako se dokaže da je aktivna supstanca nužna za sprečavanje ili kontrolu ozbiljnog rizika po zdravlje životinja.
3. Zahtjev za izdavanje dozvole za stavljanje u promet antimikrobnog veterinarskog lijeka odbija se ako je antimikrobik namijenjen isključivo za liječenje određenih infekcija kod ljudi kako je predviđeno u stavu 5.
  4. Komisija donosi delegirane akte u skladu s članom 147. radi dopune ove Regulative uspostavljanem kriterijuma za održavanje antimikrobika namijenjenih isključivo za liječenje određenih infekcija kod ljudi kako bi se očuvala efikasnost tih antimikrobika.
  5. Komisija aktima za sprovođenje određuje antimikrobike ili grupe antimikrobika namijenjenih isključivo za liječenje određenih infekcija kod ljudi. Ti se akti za sprovođenje donose u skladu s postupkom ispitivanja iz člana 145. stava 2.
  6. Komisija pri donošenju akata iz stava 4. i 5. uzima u obzir naučno mišljenje Agencije, EFSA-e i drugih relevantnih agencija Unije.

## Odjeljak 8 .

### **Zaštita tehničke dokumentacije**

#### *Član 38.*

### **Zaštita tehničke dokumentacije**

1. Ne dovodeći u pitanje zahtjeve i obaveze utvrđene Direktivom 2010/63/EU, na tehničku dokumentaciju o kvalitetu, bezbjednosti i efikasnosti koja je izvorno bila dostavljena radi dobijanja ili izmjene dozvole za stavljanje u promet ne smiju se pozivati drugi podnosioci zahtjeva za izdavanje dozvole za stavljanje u promet ili za izmjenu uslova dozvole za stavljanje u promet veterinarskog lijeka, osim ako:

- (a) je isteklo period zaštite tehničke dokumentacije kako je utvrđeno u članovima 39. i 40. ove Regulative ili treba isteći za manje od dvije godine;
- (b) su podnosioci zahtjeva dobili pisanu saglasnost u obliku odobrenja za pristup u pogledu te dokumentacije.

2. Zaštita tehničke dokumentacije kako je navedeno u stavu 1. („zaštita tehničke dokumentacije”) primjenjuje se i u državama članicama u kojima veterinarski lijek nije odobren ili više nije odobren.

3. Za potrebe primjene pravila o zaštiti tehničke dokumentacije, dozvola za stavljanje u promet ili izmjena uslova dozvole za stavljanje u promet koje se od dozvole za stavljanje u promet prethodno izdate istom nosiocu dozvole za stavljanje u promet razlikuju samo u pogledu ciljnih vrsta, jačina, farmaceutskih oblika, puteva primjene ili vrsta pakovanja smatraju se istom dozvolom za stavljanje u promet kao što je ona koja je prethodno izdata istom nosiocu dozvole za stavljanje u promet.

#### *Član 39.*

### **Periodi zaštite tehničke dokumentacije**

1. Period zaštite tehničke dokumentacije traje:

- (a) deset godina za veterinarske lijekove za goveda, ovce za proizvodnju mesa, svinje, piliće, pse i mačke;
  - (b) 14 godina za antimikrobne veterinarske lijekove za goveda, ovce za proizvodnju mesa, svinje, piliće, pse i mačke koji sadrže antimikrobnu aktivnu supstancu koja nije bila aktivna supstanca u veterinarskom lijeku odobrenom u Uniji na datum podnošenja zahtjeva;
  - (c) 18 godina za veterinarske lijekove za pčele;
  - (d) 14 godina za veterinarske lijekove za životinjske vrste koje nijesu navedene u tačkama (a) i (c).
2. Zaštita tehničke dokumentacije primjenjuje se od dana kada je u skladu s članom 5. stavom 1. izdata dozvola za stavljanje veterinarskog lijeka u promet.

#### *Član 40.*

##### **Produženje i dodatni periodi zaštite tehničke dokumentacije**

1. Ako se prva dozvola za stavljanje u promet izda za više od jedne životinjske vrste iz člana 39. stava 1. tačke (a) ili (b) ili se u skladu s članom 67. odobri izmjena kojom se dozvola za stavljanje u promet proširuje na druge vrste iz člana 39. stava 1. tačke (a) ili (b), period zaštite predviđen u članu 39. produžuje se za godinu dana za svaku dodatnu ciljnu vrstu, pod uslovom da je, u slučaju izmjene, zahtjev podnesen najmanje tri godine prije isteka perioda zaštite utvrđenog u članu 39. stavu 1. tački (a) ili (b).
2. Ako se prva dozvola za stavljanje u promet izda za više od jedne životinjske vrste iz člana 39. stava 1. tačke (d) ili se u skladu s članom 67. odobri izmjena kojom se dozvola za stavljanje u promet proširuje na druge životinjske vrste koje nijesu navedene u članu 39. stavu 1. tački (a), period zaštite predviđen u članu 39. produžuje se za četiri godine, pod uslovom da je, u slučaju izmjene, zahtjev podnesen najmanje tri godine prije isteka perioda zaštite utvrđenog u članu 39. stavu 1. tački (d).
3. Period zaštite tehničke dokumentacije predviđen u članu 39. za prvu dozvolu za stavljanje u promet, koji je produžen za bilo koji dodatni period zaštite zbog bilo koje izmjene ili nove dozvole koje pripadaju istoj dozvoli za stavljanje u promet, ne smije premašiti 18 godina.
4. Ako podnosilac zahtjeva za izdavanje dozvole za stavljanje veterinarskog lijeka u promet ili za izmjenu uslova dozvole za stavljanje u promet podnese zahtjev u skladu s Regulativom (EZ) br. 470/2009 za određivanje najviše dozvoljene količine rezidua, zajedno s ispitivanjima bezbjednosti i ispitivanjima na rezidue te pretkliničkim ispitivanjima i kliničkim ispitivanjima tokom postupka podnošenja zahtjeva, drugi podnosioci zahtjeva ne smiju se pozivati na rezultate tih ispitivanja u periodu od pet godina od izdavanja dozvole za stavljanje u promet za koje su bila sprovedena. Zabrana korišćenja tim rezultatima ne vrijedi ako su ti drugi podnosioci zahtjeva dobili odobrenje za pristup u pogledu tih ispitivanja.
5. Ako izmjena uslova dozvole za stavljanje u promet koja je odobrena u skladu s članom 67. podrazumijeva promjenu farmaceutskog oblika, puta primjene ili doziranja, za koju Agencija ili nadležna tijela iz člana 66. procjenjuju da je pokazala:

(a) smanjenje antimikrobne ili antiparazitske rezistencije; ili

(b) poboljšanje odnosa koristi i rizika veterinarskog lijeka,

za rezultate datih pretkliničkih ispitivanja ili kliničkih ispitivanja važi period zaštite od četiri godine.

Zabrana korišćenja tim rezultatima ne vrijedi ako su ti drugi podnosioci zahtjeva dobili odobrenje za pristup u pogledu tih ispitivanja.

#### *Član 41.*

##### **Prava povezana s patentima**

Sprovođenje potrebnih ispitivanja i studija radi podnošenja zahtjeva za izdavanje dozvole za stavljanje u

promet u skladu s članom 18. ne smatra se protivnim pravima povezania s patentima ili sertifikatima o dodatnoj zaštiti za veterinarske lijekove i lijekove za humanu primjenu.

### *POGLAVLJE III.*

## **POSTUPCI ZA DOZVOLE ZA STAVLJANJE U PROMET**

### **O d j e l j a k 1 .**

**Dozvole ta stavljanje u promet koje su važeće u cijeloj Evropskoj uniji („dozvole za stavljanje u promet izdate po centralizovanom postupku“)**

#### *Član 42.*

#### **Područje primjene centralizovanog postupka izdavanja dozvole za stavljanje u promet**

1. Dozvole za stavljanje u promet izdate po centralizovanom postupku važeće su u cijeloj Uniji.
2. Centralizovani postupak izdavanja dozvole za stavljanje u promet primjenjuje se za sljedeće veterinarske lijekove:
  - (a) veterinarske lijekove koji su dobijeni jednim od sljedećih biotehnoloških postupaka:
    - i. tehnologijom rekombinantne DNK;
    - ii. kontrolisanom ekspresijom gena koji kodiraju biološki aktivne bjelančevine kod prokariota i eukariota, uključujući transformisane ćelije sisara;
    - iii. metodom hibridoma i metodom monoklonskog antitijela;
  - (b) veterinarske lijekove koji su u prvom redu namijenjeni za primjenu kao pospješivači rasta liječenih životinja ili za povećanje prinosa kod liječenih životinja;
  - (c) veterinarske lijekove koji sadrže aktivnu supstancu koja na datum podnošenja zahtjeva nije bila odobrena kao veterinarski lijek u Uniji;
  - (d) biološke veterinarske lijekove koji sadrže alogena tkiva ili stanice dobijene tkivnim ili ćelijskim inženjeringom ili se od njih sastoje;
  - (e) veterinarske lijekove namijenjene novim terapijama.
3. Stav 2. tačke (d) i (e) ne primjenjuju se na veterinarske lijekove koji se sastoje isključivo od krvnih sastojaka.
4. Za veterinarske lijekove koji nijesu navedeni u stavu 2. dozvole za stavljanje u promet može se izdati prema centralizovanom postupku ako za predmetni veterinarski lijek u Uniji nije izdata nikakva druga dozvola za stavljanje u promet.

#### *Član 43.*

#### **Zahtjev za izdavanje dozvole za stavljanje u promet prema centralizovanom postupku**

1. Zahtjev za izdavanje dozvole za stavljanje u promet prema centralizovanom postupku podnosi se Agenciji. Zahtjevu se prilaže naknada koja se plaća Agenciji za razmatranje zahtjeva.
2. U zahtjevu za izdavanje dozvole za stavljanje veterinarskog lijeka u promet po centralizovanom postupku navodi se jedinstveni naziv veterinarskog lijeka koji će se upotrebljavati u cijeloj Uniji.

#### *Član 44.*

#### **Centralizovani postupak izdavanja dozvole za stavljanje u promet**

1. Agencija procjenjuje zahtjev iz člana 43. Kao ishod procjene Agencije priprema mišljenje koje sadrži informacije iz člana 33.
2. Agencija izdaje mišljenje iz stava 1. u roku od 210 dana od prijema potpunog zahtjeva. Izuzetno, ako je potrebno posebno stručno znanje, navedeni se rok može produžiti za najviše 90 dana.
3. Kad se zahtjev podnosi za izdavanje dozvole za stavljanje u promet u pogledu veterinarskih lijekova koji su od velikog interesa, posebno sa aspekta zdravlja životinja i terapijske inovacije, podnosilac



zahtjeva može zatražiti sprovođenje ubrzanog postupka procjene. Taj zahtjev mora biti propisno obrazložen. Ako Agencija prihvati taj zahtjev, rok od 210 dana skraćuje se na 150 dana.

4. Agencija dostavlja mišljenje podnosiocu zahtjeva. U roku od 15 dana od prijema mišljenja podnositelj zahtjeva može pisanim putem obavijestiti Agenciju da namjerava zatražiti ponovno razmatranje mišljenja. U tom se slučaju primjenjuje član 45.

5. Ako podnositelj zahtjeva nije dostavio pisano obavještenje u skladu sa stavom 4., Agencija svoje mišljenje bez nepotrebnog odlaganja dostavlja Komisiji.

6. Komisija može od Agencije zatražiti pojašnjenja u vezi sa sadržajem mišljenja, te u tom slučaju Agencija odgovara na taj zahtjev u roku od 90 dana.

7. Podnositelj zahtjeva Agenciji podnosi potrebne prevode sažetka karakteristika lijeka, uputstva o proizvodu i obilježavanja u skladu s članom 7. u roku koji utvrdi Agencija, ali najkasnije na datum kada se nacrt odluke dostavlja nadležnim tijelima u skladu sa stavom 8. ovog člana.

8. U roku od 15 dana od prijema mišljenja Agencije Komisija priprema nacrt odluke koju treba donijeti u vezi sa zahtjevom. Ako se u nacrtu odluke predviđa izdavanje dozvole za stavljanje u promet, on uključuje mišljenje Agencije pripremljeno u skladu sa stavom 1. Ako nacrt odluke nije u skladu s mišljenjem Agencije, Komisija mu prilaže detaljno obrazloženje razloga tih razlika. Komisija dostavlja nacrt odluke nadležnim tijelima država članica i podnosiocu zahtjeva.

9. Komisija aktima za sprovođenje donosi odluku o izdavanju ili odbijanju zahtjeva za izdavanje dozvole za stavljanje u promet prema centralizovanom postupku u skladu s ovim odjeljkom i na osnovu mišljenja Agencije. Ti se akti za sprovođenje donose u skladu s postupkom ispitivanja iz člana 145. stava 2.

10. Agencija javno objavljuje svoje mišljenje nakon brisanja svih poslovno povjerljivih informacija.

#### *Član 45.*

#### **Ponovno razmatranje mišljenja Agencije**

1. Ako podnositelj zahtjeva zatraži ponovno razmatranje mišljenja Agencije u skladu s članom 44. stavom 4., taj podnositelj zahtjeva Agenciji dostavlja detaljne razloge za takav zahtjev u roku od 60 dana od prijema mišljenja.

2. U roku od 90 dana od prijema detaljnih razloga za zahtjev Agencija ponovno razmatra svoje mišljenje. Doneseni zaključci i obrazloženja tih zaključaka prilažu se njenom mišljenju i čine njegov sastavni dio.

3. U roku od 15 dana od ponovnog razmatranja svojeg mišljenja Agencija dostavlja svoje mišljenje Komisiji i podnosiocu zahtjeva.

4. Nakon postupka utvrđenog u stavu 3. ovog člana, primjenjuje se član 44. stav od 6. do 10.

#### *O d j e l j a k 2 .*

#### **Dozvole za stavljanje u promet koje su važeće u samo jednoj državi članici („nacionalne dozvole za stavljanje u promet“)**

#### *Član 46.*

#### **Područje primjene nacionalne dozvole za stavljanje u promet**

1. Zahtjev za izdavanje nacionalne dozvole za stavljanje u promet podnosi se nadležnom tijelu u državi članici za koju se podnosi zahtjev. Nadležno tijelo izdaje nacionalne dozvole za stavljanje u promet u skladu s ovim odjeljkom i primjenjivim nacionalnim odredbama. Nacionalne dozvole za stavljanje u promet je važeće samo u državi članici nadležnog tijela koje je izdalo.

2. Nacionalne dozvole za stavljanje u promet ne izdaju se za veterinarske lijekove koji su obuhvaćeni područjem primjene člana 42. stava 2. ili za koje je izdata nacionalna dozvola za stavljanje u promet ili za koje je razmatranje zahtjeva za izdavanje nacionalne dozvole za stavljanje u promet u toku u drugoj državi članici u trenutku podnošenja zahtjeva.

#### *Član 47.*

#### **Postupak izdavanja nacionalne dozvole za stavljanje u promet**

1. Postupak izdavanja ili odbijanja zahtjeva za nacionalnu dozvolu stavljanje veterinarskog lijeka u promet dovršava se u roku od najviše 210 dana od podnošenja potpunog zahtjeva.
2. Nadležno tijelo priprema izvještaj o procjeni koje sadrži informacije iz člana 33.
3. Nadležno tijelo javno objavljuje izvještaj o procjeni nakon brisanja svih poslovno povjerljivih informacija.

#### **O d j e l j a k 3 .**

#### **Dozvole za stavljanje u promet važeće u više država članica („ dozvole za stavljanje u promet izdate prema decentralizovanom postupku“)**

#### *Član 48.*

#### **Područje primjene dozvole za stavljanje u promet izdate po decentralizovanom postupku**

1. Dozvole za stavljanje u promet prema decentralizovanom postupku izdaju nadležna tijela u državama članicama u kojima podnosilac zahtjeva želi dobiti dozvole za stavljanje u promet („date države članice“) u skladu s ovim odjeljkom. Takva dozvola za stavljanje u promet izdata prema decentralizovanom postupku važeća su u tim državama članicama.
2. Dozvole za stavljanje u promet izdate po decentralizovanom postupku ne izdaju se za veterinarske lijekove za koje je izdata nacionalna dozvola za stavljanje u promet ili za koje je razmatranje zahtjeva za izdavanje dozvole za stavljanje u promet u toku u trenutku podnošenja zahtjeva za izdavanje dozvole za stavljanje u promet prema decentralizovanom postupku ili koji su obuhvaćeni područjem primjene člana 42. stava 2.

#### *Član 49.*

#### **Postupak izdavanja dozvole za stavljanje u promet prema decentralizovanom postupku**

1. Zahtjev za izdavanje dozvole za stavljanje u promet prema decentralizovanom postupku podnosi se nadležnom tijelu u državi članici koju je odabrao podnosilac zahtjeva za pripremu izvještaja o procjeni i postepene u skladu s ovim odjeljkom („referentna država članica“) i nadležnim tijelima u drugim datim državama članicama.
2. U zahtjevu se navode date države članice.
3. Ako podnosilac zahtjeva navede da se jedna ili više datih država članica više ne smatraju datim državama članicama, nadležna tijela u tim državama članicama pružaju nadležnom tijelu u referentnoj državi članici i nadležnim tijelima u ostalim datim državama članicama sve informacije koje smatraju bitnim u pogledu povlačenja zahtjeva.
4. U roku od 120 dana od prijema potpunog zahtjeva nadležno tijelo u referentnoj državi članici priprema izvještaj o procjeni koje sadrži informacije iz člana 33. i prosljeđuje ga nadležnim tijelima u datim državama članicama i podnosiocu zahtjeva.
5. U roku od 90 dana od prijema izvještaja o procjeni iz stava 4. nadležna tijela u datim državama članicama razmatraju taj izvještaj i obavještavaju nadležno tijelo u referentnoj državi članici o tome imaju li prigovora na njega zbog toga što bi veterinarski lijek predstavljao mogući ozbiljan rizik za zdravlje ljudi ili životinja ili životnu sredinu. Nadležno tijelo u referentnoj državi članici prosljeđuje

izvještaj o procjeni koji je rezultat tog razmatranja nadležnim tijelima u datim državama članicama i podnosiocu zahtjeva.

6. Na zahtjev nadležnog tijela u referentnoj državi članici ili nadležnog tijela u bilo kojoj od datih država članica saziva se koordinaciona grupa za razmatranje izvještaja o procjeni u roku iz stava 5.

7. Ako je izvještaj o procjeni pozitivan i ako nijedno nadležno tijelo nije obavijestilo nadležno tijelo u referentnoj državi članici o svojim prigovorima na njega, kako je navedeno u stavu 5., nadležno tijelo u referentnoj državi članici evidentira da postoji saglasnost, zaključuje postupak i bez nepotrebnog odlaganja o tome obavještava podnosioca zahtjeva i nadležna tijela u svim državama članicama. Nadležna tijela u datim državama članicama izdaju dozvole za stavljanje u promet u skladu s izvještajem o procjeni u roku od 30 dana od prijema informacija o saglasnosti od nadležnog tijela u referentnoj državi članici i kompletnih privoda sažetka karakteristika lijeka, obilježavanja i uputstva za lijek.

8. Ako je izvještaj o procjeni negativan i ako nijedno nadležno tijelo u datim državama članicama nije obavijestilo nadležno tijelo u referentnoj državi članici o svojim prigovorima na njega, kako je navedeno u stavu 5., nadležno tijelo u referentnoj državi članici evidentira da postoji odbijanje izdavanja dozvole za stavljanje u promet, zaključuje postupak i bez nepotrebne odlaganja o tome obavještava podnosioca zahtjeva i nadležna tijela u svim državama članicama.

9. Ako nadležno tijelo u datoj državi članici obavijesti nadležno tijelo u referentnoj državi članici o prigovoru na izvještaj o procjeni u skladu s članom 5. ovog člana, primjenjuje se postupak iz člana 54.

10. Ako se u bilo kojoj fazi postupka za izdavanje dozvole za stavljanje u promet prema decentralizovanom postupku nadležno tijelo u datoj državi članici pozove na razloge iz člana 110. stava 1. na osnovu kojih zabranjuje veterinarski lijek, ta se država članica više ne smatra datom državom članicom.

11. Nadležno tijelo u referentnoj državi članici javno objavljuje izvještaj o procjeni nakon brisanja svih poslovno povjerljivih informacija.

#### *Član 50.*

#### **Zahtjev podnosioca zahtjeva za ponovnim razmatranjem izvještaja o procjeni**

1. U roku od 15 dana od prijema izvještaja o procjeni iz člana 49. stava 5. podnosilac zahtjeva može pisanim putem zatražiti od nadležnog tijela u referentnoj državi članici ponovno razmatranje izvještaja o procjeni. U tom slučaju podnosilac zahtjeva podnosi nadležnom tijelu u referentnoj državi članici detaljno obrazloženje za takav zahtjev u roku od 60 dana od prijema tog izvještaja o procjeni. Nadležno tijelo u referentnoj državi članici taj zahtjev i detaljno obrazloženje bez odlaganja prosljeđuje koordinacionoj grupi.

2. U roku od 60 dana od prijema detaljnog obrazloženja za zahtjev za ponovnim razmatranjem izvještaja o procjeni koordinaciona grupa ponovno razmatra izvještaj o procjeni. Zaključci koje donese koordinaciona grupa i obrazloženja tih zaključaka prilažu se izvještaju o procjeni i čine njegov sastavni dio.

3. U roku od 15 dana od ponovnog razmatranja izvještaja o procjeni nadležno tijelo u referentnoj državi članici prosljeđuje izvještaj o procjeni podnosiocu zahtjeva.

4. Nastavno na postupak utvrđen u stavu 3. ovog člana, primjenjuje se član 49. stavci 7., 8., 10. i 11.

#### **O d j e l j a k 4 .**

#### **Međusobno priznavanje nacionalnih dozvola za stavljanje u promet**

#### *Član 51.*

## **Područje primjene međusobnog priznavanja nacionalnih dozvole za stavljanje u promet**

Nacionalno odobrenje za stavljanje veterinarskog lijeka u promet, izdano u skladu s članom 47., priznaje se u ostalim državama članicama u skladu s postupkom utvrđenim u članu 52.

### *Član 52.*

#### **Postupak za međusobno priznavanje nacionalnih dozvole za stavljanje u promet**

1. Zahtjev za međusobno priznavanje nacionalnog dozvole za stavljanje u promet podnosi se nadležnom tijelu u državi članici koja je izdala nacionalno dozvole za stavljanje u promet u skladu s članom 47. („referentna država članica”) i nadležnim tijelima u državama članicama u kojima podnosilac zahtjeva želi dobiti dozvole za stavljanje u promet („date države članice”).
2. U zahtjevu za međusobno priznavanje navode se date države članice.
3. Između odluke o izdavanju nacionalnog dozvole za stavljanje u promet i podnošenja zahtjeva za međusobno priznavanje tog nacionalnog dozvole za stavljanje u promet mora proteći najmanje šest mjeseci.
4. Ako podnosilac zahtjeva navede da se jedna ili više datih država članica više ne smatraju datim državama članicama, nadležna tijela u tim državama članicama pružaju nadležnom tijelu u referentnoj državi članici i nadležnim tijelima u ostalim datim državama članicama sve informacije koje smatraju bitnima u pogledu povlačenja zahtjeva.
5. U roku od 90 dana od prijema valjanog zahtjeva za međusobno priznavanje nadležno tijelo u referentnoj državi članici priprema ažurirani izvještaj o procjeni koje sadrži informacije iz člana 33. o veterinarskom lijeku i prosljeđuje ga nadležnim tijelima u datim državama članicama i podnosiocu zahtjeva.
6. U roku od 90 dana od prijema ažuriranog izvještaja o procjeni iz stava 5. nadležna tijela u datim državama članicama razmatraju taj izvještaj i obavještavaju nadležno tijelo u referentnoj državi članici o tome imaju li prigovora na njega zbog toga što bi veterinarski lijek predstavljao mogući ozbiljan rizik za zdravlje ljudi ili životinja ili za životnu sredinu. Nadležno tijelo u referentnoj državi članici prosljeđuje izvještaj o procjeni koje je rezultat tog razmatranja nadležnim tijelima u datim državama članicama i podnosiocu zahtjeva.
7. Na zahtjev nadležnog tijela u referentnoj državi članici ili nadležnog tijela u bilo kojoj od datih država članica saziva se koordinaciona grupa za razmatranje ažuriranog izvještaja o procjeni u roku iz stava 6.
8. Ako nijedno nadležno tijelo nijedne date države članice nije obavijestilo nadležno tijelo u referentnoj državi članici o prigovoru na ažurirani izvještaj o procjeni, kako je navedeno u stavu 6., nadležno tijelo u referentnoj državi članici evidentira da postoji saglasnost, zaključuje postupak i bez nepotrebne odlaganja o tome obavještava podnosioca zahtjeva i nadležna tijela u svim državama članicama. Nadležna tijela u datim državama članicama izdaju dozvole za stavljanje u promet u skladu s ažuriranim izvještajem o procjeni u roku od 30 dana od prijema informacija o saglasnosti od nadležnog tijela u referentnoj državi članici i potpunih prevoda sažetka karakteristika lijeka, obilježavanja i uputstava za lijek.
9. Ako nadležno tijelo u datoj državi članici obavijesti nadležno tijelo u referentnoj državi članici o prigovoru na ažurirani izvještaj o procjeni u skladu sa stavom 6. ovog člana, primjenjuje se postupak iz člana 54.
10. Ako se u bilo kojoj fazi postupka za međusobno priznavanje nadležno tijelo u datoj državi članici pozove na razloge iz člana 110. stava 1. na osnovu kojih zabranjuje veterinarski lijek, ta se država članica više ne smatra datom državom članicom.

11. Nadležno tijelo u referentnoj državi članici javno objavljuje izvještaj o procjeni nakon brisanja svih poslovno povjerljivih informacija.

## Odjeljak 5.

### **Naknadno priznavanje u postupku međusobnog priznavanja i decentralizovanom postupku izdavanja dozvole za stavljanje u promet**

#### *Član 53.*

#### **Naknadno priznavanje dozvole za stavljanje u promet od strane dodatnih datih država članica**

1. Nakon završetka decentraliziranog postupka utvrđenog u članu 49. ili postupka međusobnog priznavanja utvrđenog u članu 52. u okviru kojeg je izdata dozvola za stavljanje u promet, nosilac dozvole za stavljanje u promet može podnijeti zahtjev za izdavanje dozvole za stavljanje veterinarskog lijeka u promet nadležnim tijelima u dodatnim datim državama članicama i nadležnom tijelu u referentnoj državi članici iz člana 49. ili člana 52., u zavisnosti od slučaja, u skladu s postupkom utvrđenim u ovom članu. Uz podatke iz člana 8. zahtjev sadrži sljedeće:

- (a) popis svih odluka o izdavanju, suspendovanju ili ukidanju dozvole za stavljanje u promet koje se odnose na predmetni veterinarski lijek;
- (b) informacije o izmjenama koje su uvedene nakon izdavanja dozvole za stavljanje u promet u okviru decentraliziranog postupka utvrđenog u članu 49. stavu 7. ili postupka međusobnog priznavanja utvrđenog u članu 52. stav- ku 7.;
- (c) sažeti izvještaj o podacima vezano za farmakovigilancu.

2. Nadležno tijelo u referentnoj državi članici iz člana 49. ili člana 52., u zavisnosti od slučaja, u roku od 60 dana nadležnim tijelima u dodatnim datim državama članicama prosljeđuje odluku o izdavanju dozvole za stavljanje u promet i njenim eventualnim izmjenama i u tom roku priprema i prosljeđuje ažurirani izvještaj o procjeni u vezi s tim odobrenjem za stavljanje u promet i tim izmjenama, u zavisnosti od slučaja, te o tome obavještava podnosioca zahtjeva.

3. Nadležno tijelo u svakoj dodatnoj datoj državi članici izdaje dozvole za stavljanje u promet u skladu s ažuriranim izvještajem o procjeni iz stava 2. u roku od 60 dana od prijema podataka i informacija iz stava 1. i kompletnih prevoda sažetaka karakteristika lijeka, obilježavanja i uputstava za lijek.

4. Odstupajući od stava 3. ovog člana, ako nadležno tijelo u dodatnoj datoj državi članici ima razloga za odbijanje zahtjeva za dozvolu za stavljanje u promet na osnovu toga da bi veterinarski lijek predstavljao mogući ozbiljan rizik za zdravlje ljudi ili životinja ili za životnu sredinu to tijelo najkasnije 60 dana od prijema podataka i informacija iz stava 1. i ažuriranog izvještaja o procjeni iz stava 2. ovog člana iznosi svoje prigovore i dostavlja detaljno obrazloženje nadležnom tijelu u referentnoj državi članici iz člana 49. ili 52., u zavisnosti od slučaja, i nadležnim tijelima u datim državama članicama, na koje se upućuje u tim članovima, kao i podnosiocu zahtjeva.

5. U slučaju da nadležno tijelo u dodatnoj datoj državi članici iznese prigovore u skladu sa stavom 4., nadležno tijelo u referentnoj državi članici preduzima sve primjerene korake kako bi se postigla saglasnost u pogledu iznesenih prigovora. Nadležna tijela u referentnoj državi članici i u dodatnoj datoj državi članici ulažu najveće napore kako bi postigle saglasnost o radnjama koje treba preduzeti.

6. Nadležno tijelo u referentnoj državi članici podnosiocu zahtjeva pruža priliku da pisanim ili usmenim putem iznese svoje stanovište u pogledu prigovora koje je iznijelo nadležno tijelo u dodatnoj datoj državi članici.

7. Ako, nakon što nadležno tijelo u referentnoj državi članici preduzme korake, nadležna tijela u referentnoj državi članici i u državama članicama koje su već izdale dozvole za stavljanje u promet, te

nadležna tijela u dodatnim datim državama članicama postignu saglasnost, nadležna tijela u dodatnim datim državama članicama izdaju dozvole za stavljanje u promet u skladu sa stavom 3.

8. Ako nadležno tijelo u referentnoj državi članici ne uspije postići saglasnost s nadležnim tijelima u datim državama članicama i dodatnim datim državama članicama najkasnije 60 dana od dana na koji su izneseni prigovori iz stava 4. ovog člana, ono upućuje zahtjev, zajedno s ažuriranim izvještajem o procjeni iz stava 2. ovog člana i prigovorima nadležnih tijela u dodatnim datim državama članicama, koordinacionoj grupi u skladu s postupkom preispitivanja utvrđenim u članu 54.

## Odjeljak 6.

### Postupak preispitivanja

#### Član 54.

### Postupak preispitivanja

1. Ako nadležno tijelo u datoj državi članici u skladu s članom 49. stavom 5., članom 52. stavom 6., članom 53. stavom 8. ili članom 66. stavom 8. iznese prigovor, kako je navedeno u tim članovima, na izvještaj o procjeni odnosno na ažurirani izvještaj o procjeni, to tijelo bez odlaganja dostavlja detaljno obrazloženje svakog takvog prigovora nadležnom tijelu u referentnoj državi članici, nadležnim tijelima u datim državama članicama i podnosiocu zahtjeva ili nosiocu dozvole za stavljanje u promet. Nadležno tijelo u referentnoj državi članici bez odlaganja koordinacionoj grupi upućuje pitanja oko kojih postoji neslaganje.

2. Nadležno tijelo u referentnoj državi članici, u roku od 90 dana od prijema prigovora, preuzima sve primjerene korake kako bi se postigla saglasnost u pogledu iznesenog prigovora.

3. Nadležno tijelo u referentnoj državi članici podnosiocu zahtjeva ili nosiocu dozvole za stavljanje u promet pruža priliku da pisanim ili usmenim putem iznese svoje stanovište u pogledu iznesenog prigovora.

4. Ako se postigne saglasnost između nadležnih tijela iz člana 49. stava 1., člana 52. stava 1., člana 53. stava 1. i člana 66. stava 1., nadležno tijelo u referentnoj državi članici zaključuje postupak i obavještava podnosioca zahtjeva ili nosioca dozvole za stavljanje u promet. Nadležna tijela u datim državama članicama izdaju ili mijenjaju dozvole za stavljanje u promet.

5. Kada nadležna tijela iz člana 49. stava 1., člana 52. stava 1., člana 53. stava 1. i člana 66. stava 1. koncenzusom postignu saglasnost o odbijanju zahtjeva za izdavanje dozvole za stavljanje u promet ili odbijanju izmjene, nadležno tijelo u referentnoj državi članici zaključuje postupak i o tome obavještava podnosioca zahtjeva ili nosioca dozvole za stavljanje u promet te propisno obrazlaže odbijanje dozvole ili odbijanje izmjene. Nadležna tijela u datim državama članicama zatim odbijaju zahtjeve za izdavanje dozvole za stavljanje u promet ili izmjenu.

6. Ako se saglasnost između nadležnih tijela iz člana 49. stava 1., člana 52. stava 1., člana 53. stava 1. i člana 66. stava 1. ne može postići konsenzusom, koordinaciona grupa Komisiji podnosi izvještaj o procjeni iz članka 49. stava 5., člana 52. stava 6., člana 53. stava 2. odnosno člana 66. stava 3., zajedno s informacijama o pitanjima oko kojih postoji neslaganje, najkasnije 90 dana od datuma iznošenja prigovora iz stava 1. ovog člana.

7. U roku od 30 dana od prijema izvještaja i informacija iz stava 6. Komisija priprema nacrt odluke koju treba donijeti u pogledu zahtjeva. Komisija dostavlja nacrt odluke nadležnim tijelima te podnosiocu zahtjeva ili nosiocu dozvole za stavljanje u promet.

8. Komisija može od nadležnih tijela ili Agencije zatražiti pojašnjenja. Rok utvrđen u stavu 7. ne teče dok se ne dostave pojašnjenja.

9. U svrhu postupka podjele rada u pogledu izmjena koje zahtijevaju procjenjivanje u skladu s članom 66., upućivanja u ovom članu na nadležno tijelo u referentnoj državi članici tumače se kao upućivanja na nadležno tijelo dogovoreno u skladu s članom 65. stavom 3., a upućivanja na date države članice tumače se kao upućivanja na relevantne države članice.

10. Komisija aktima za sprovođenje donosi odluku o izdavanju, promjeni, odbijanju ili ukidanju dozvole za stavljanje u promet ili o odbijanju izmjene. Ti se akti za sprovođenje donose u skladu s postupkom ispitivanja iz člana 145. stava 2.

#### *POGLAVLJE IV.*

### **MJERE NAKON IZDAVANJA DOZVOLE ZA STAVLJANJE U PROMET**

#### **Odjeljak 1.**

#### **Baza podataka Unije**

#### *Član 55.*

#### **Unijina baza podataka o veterinarskim lijekovima**

1. Agencija uspostavlja te u saradnji s državama članicama vodi Unijinu bazu podataka o veterinarskim lijekovima („baza podataka o lijekovima”).
2. Baza podataka o lijekovima sadrži barem sljedeće informacije:
  - (a) za veterinarske lijekove koje su Komisija i nadležna tijela odobrili unutar Unije:
    - i. naziv veterinarskog lijeka;
    - ii. aktivnu supstancu ili aktivne supstance i jačinu veterinarskog lijeka;
    - iii. sažetak karakteristika proizvoda;
    - iv. uputstvo o lijeku;
    - v. izvještaj o procjeni;
    - vi. popis mjesta proizvodnje veterinarskog lijeka; i
    - vii. datume stavljanja veterinarskog lijeka u promet u pojedinoj državi članici;
  - (b) za homeopatske veterinarske lijekove koje su nadležna tijela registrovala u Uniji u skladu s poglavljem V.:
    - i. naziv registrovanog homeopatskog veterinarskog lijeka;
    - ii. uputstvo za lijek; i
    - iii. popis mjesta proizvodnje registrovanog homeopatskog veterinarskog lijeka;
  - (c) veterinarske lijekove čija je primjena dopuštena u državi članici u skladu s članom 5. stavom 6.;
  - (d) godišnji obim prodaje i informacije o dostupnosti za svaki veterinarski lijek.
3. Komisija aktima za sprovođenje donosi potrebne mjere i praktična rješenja kojima se utvrđuju:
  - (a) tehničke specifikacije baze podataka o lijekovima, uključujući mehanizam elektronske razmjene podataka za razmjenu s postojećim nacionalnim sistemima te format za elektronsko podnošenje podataka;
  - (b) praktična rješenja za funkcionisanje baze podataka o lijekovima, posebno kako bi se obezbijedila zaštita poslovno povjerljivih informacija i bezbjednost razmjene informacija;

- (c) detaljne specifikacije informacija koje treba uvrstiti, ažurirati i razmjenjivati u bazi podataka o lijekovima i o tome ko to treba učiniti;
- (d) postupci u slučaju vanrednih okolnosti koji se trebaju primjenjivati u slučaju nedostupnosti bilo koje funkcije baze podataka o lijekovima;
- (e) prema potrebi, podaci koje treba uvrstiti u bazu podataka o proizvodima uz informacije iz stava 2. ovog člana.

Ti se akti za sprovođenje donose u skladu s postupkom ispitivanja iz člana 145. stava 2.

#### *Član 56.*

### **Pristup bazi podataka o lijekovima**

1. Nadležna tijela, Agencija i Komisija imaju puni pristup informacijama u bazi podataka o lijekovima.
2. Nosioци dozvole za stavljanje u promet imaju puni pristup informacijama u bazi podataka o lijekovima u pogledu njihovih dozvola za stavljanje u promet.
3. Javnost ima pristup bazi podataka o lijekovima, bez mogućnosti promjene informacija koje sadrži, u pogledu popisa veterinarskih lijekova, sažetaka karakteristika lijeka, uputstva za lijek i, nakon što nadležno tijelo izbriše eventualne poslovno povjerljive informacije, u pogledu izvještaja o procjeni.

#### **O d j e l j a k 2 .**

### **Prikupljanje podataka od strane država članica i odgovornosti nosioca dozvole za stavljanje lijeka u promet**

#### *Član 57.*

### **Prikupljanje podataka o antimikrobnim proizvodima za primjenu kod životinja**

1. Države članice prikupljaju relevantne i uporedive podatke o obimu prodaje i primjeni antimikrobnih proizvoda za primjenu kod životinja kako bi omogućile posebno direktnu i indirektnu procjenu primjene takvih proizvoda kod životinja koje se koriste za proizvodnju hrane na nivou poljoprivrednih gazdinstava, u skladu s ovim članom i poštujući rokove utvrđene u stavu 5.
2. Države članice u skladu sa stavom 5. i poštujući u njemu utvrđene rokove šalju Agenciji objedinjene podatke o obimu prodaje i primjeni po životinjskoj vrsti i po vrsti antimikrobnog proizvoda za primjenu kod životinja. Agencija surađuje s državama članicama i s drugim agencijama Unije s ciljem analize tih podataka i objavljuje godišnji izvještaj. Agencija uzima te podatke u obzir pri donošenju svih relevantnih smjernica i preporuka.
3. Komisija donosi delegirane akte u skladu s članom 147. radi dopune ovog člana utvrđivanjem zahtjeva u pogledu:
  - (a) vrsta antimikrobnih proizvoda za primjenu kod životinja za koje se prikupljaju podaci;
  - (b) mehanizma obezbjeđenja kvaliteta koji uspostavljaju države članice i Agencija kako bi se obezbijedili kvalitet i uporedivost podataka; i
  - (c) pravila o metodama prikupljanja podataka o primjeni antimikrobnih proizvoda za primjenu kod životinja, te o metodi prenosa tih podataka Agenciji.
4. Komisija aktima za sprovođenje određuje format za podatke koje je potrebno prikupljati u skladu s ovim članom. Ti se akti za sprovođenje donose u skladu s postupkom ispitivanja iz člana 145. stava 2.



5. Državama članicama dozvoljeno je primjenjivanje progresivnog postupnog pristupa u pogledu obaveza utvrđenih u ovom članu tako da se:
  - (a) u roku od dvije godine od 28. januara 2022. podaci prikupljaju barem za vrste i kategorije obuhvaćene Odlukom za sprovođenje Komisije 2013/652/EU<sup>6</sup> u verziji od 11. decembra 2018.;
  - (b) u roku od pet godina od 28. januara 2022. podaci prikupljaju za sve životinjske vrste koje se koriste za proizvodnju hrane;
  - (c) u roku od osam godina od 28. januara 2022. podaci prikupljaju za sve druge životinje koje se uzgajaju, ili drže.
6. Ništa u stavu 5. tački (c) ne tumači se u smislu sadržavanja obaveze prikupljanja podataka od fizičkih osoba koje imaju kućne ljubimce.

#### *Član 58.*

### **Odgovornosti nosioca dozvole za stavljanje u promet**

1. Nositelac dozvole za stavljanje u promet odgovoran je za stavljanje svojih veterinarskih lijekova u promet. Imenovanje predstavnika ne oslobađa nosioca dozvole za stavljanje u promet od pravne odgovornosti.
2. Nositelac dozvole za stavljanje u promet u okviru granica svojih odgovornosti obezbjeđuje odgovarajuće i neprekidno snabdijevanje svojim veterinarskim lijekovima.
3. Nakon izdavanja dozvole za stavljanje u promet nosilac dozvole za stavljanje u promet, u pogledu metoda proizvodnje i kontrole koje je naveo u zahtjevu za izdavanje dozvole za stavljanje u promet, vodi računa o naučnom i tehničkom napretku, te uvodi sve potrebne promjene kako bi se veterinarski lijek mogao proizvoditi i kontrolisati pomoću opšteprihvaćenih naučnih metoda. Uvođenje takvih promjena podliježe postupcima koji su utvrđeni u odjeljku 3. ovog poglavlja.
4. Nositelac dozvole za stavljanje u promet obezbjeđuje da su sažetak karakteristika proizvoda, uputstvo za lijek i obilježavanje ažurirani i u skladu s aktuelnim naučnim saznanjima.
5. Nositelac dozvole za stavljanje u promet ne stavlja generičke veterinarske lijekove i hibridne veterinarske lijekove u promet u Uniji sve dok ne istekne period zaštite tehničke dokumentacije za referentni veterinarski lijek, kako je utvrđeno u članovima 39. i 40.
6. Nositelac dozvole za stavljanje u promet u bazi podataka o lijekovima evidentira datume stavljanja svojih odobrenih veterinarskih lijekova u promet, informacije o dostupnosti za svaki veterinarski lijek u svakoj relevantnoj državi članici te, u zavisnosti od slučaja, datume eventualne suspenzije ili ukidanja datih dozvola za stavljanje u promet.
7. Na zahtjev nadležnih tijela nosilac dozvole za stavljanje u promet dostavlja tim tijelima dovoljne količine uzoraka da se omogući kontrola njegovih veterinarskih lijekova koji su stavljeni u promet u Uniji.
8. Na zahtjev nadležnog tijela nosilac dozvole za stavljanje u promet stavlja na raspolaganje svoje tehničko stručno znanje kako bi se olakšalo sprovođenje analitičke metode za otkrivanje rezidua veterinarskog lijeka u referentnoj laboratoriji Evropske unije koja je određena na osnovu Regulative (EU) 2017/625.
9. Na zahtjev nadležnog tijela ili Agencije nosilac dozvole za stavljanje u promet u roku utvrđenom

<sup>6</sup> Odluka za sprovođenje Komisije 2013/652/EU od 12. novembra 2013. o praćenju otpornosti zoonotskih i komezalnih bakterija na antimikrobna sredstva i izvještavanju o tom praćenju (SL L 303, 14.11.2013., str. 26.).

u tom zahtjevu dostavlja podatke koji dokazuju da je odnos koristi i rizika i dalje pozitivan.

10. Nosilac dozvole za stavljanje u promet bez odlaganja obavještava nadležno tijelo koje je izdalo dozvolu za stavljanje u promet ili Komisiju, u zavisnosti od slučaja, o svakoj zabrani ili ograničenju koje je odredilo neko nadležno tijelo ili tijelo treće zemlje i o svakoj novoj informaciji koja bi mogla uticati na procjenjivanje koristi i rizika datog veterinarskog lijeka, između ostalog na osnovu ishoda postupka upravljanja signalima provedenog u skladu s članom 81.

11. Nosilac dozvole za stavljanje u promet u utvrđenom roku dostavlja nadležnom tijelu, Komisiji ili Agenciji, u zavisnosti od slučaja, sve podatke kojima raspolaže, a koje se odnose na obim prodaje datog veterinarskog lijeka.

12. Nosilac dozvole za stavljanje u promet u bazi podataka o lijekovima evidentira godišnji obim prodaje za svaki svoj veterinarski lijek.

13. Nosilac dozvole za stavljanje u promet bez odlaganja obavještava nadležno tijelo koje je izdalo dozvolu za stavljanje u promet ili Komisiju, u zavisnosti od slučaja, o svim mjerama koje nosilac namjerava preduzeti kako bi obustavio stavljanje veterinarskog lijeka u promet prije nego što preduzme te mjere, kao i o razlozima za te mjere.

*Član 59.*

### **Mala i srednja preduzeća**

Države članice u skladu sa svojim nacionalnim pravom preduzimaju odgovarajuće mjere kako bi savjetovale mala i srednja preduzeća o usklađivanju sa zahtjevima iz ove Regulative.

## **O d j e l j a k 3 .**

### **Promjene uslova dozvole za stavljanje u promet**

*Član 60.*

#### **Izmjene**

1. Komisija aktima za sprovođenje utvrđuje popis izmjena koje ne zahtijevaju procjenjivanje. Ti se akti za sprovođenje donose u skladu s postupkom ispitivanja iz člana 145. stava 2.

2. Pri donošenju akata za sprovođenje iz stava 1. Komisija uzima u obzir sljedeće kriterijume:

(a) potrebu da se promjene podvrgnu naučnom procjenjivanju kako bi se odredio rizik za javno zdravlje ili zdravlje životinja ili za životnu sredinu;

(b) utiču li promjene na kvalitet, bezbjednost ili efikasnost veterinarskog lijeka;

(c) podrazumijevaju li promjene tek neznatnu promjenu sažetka karakteristika lijeka;

(d) jesu li promjene administrativne prirode.

*Član 61.*

### **Izmjene koje ne zahtijevaju procjenjivanje**

1. Ako je izmjena unesena na popis utvrđen u skladu s članom 60. stavom 1., nosilac dozvole za stavljanje u promet evidentira tu promjenu, uključujući, u zavisnosti od slučaja, sažetak karakteristika proizvoda, obilježavanje ili uputstvo za lijek na jezicima iz člana 7., u bazi podataka o lijekovima u roku od 30 dana od sprovođenja te izmjene.

2. Ako je to potrebno, nadležna tijela ili, ako je riječ o veterinarskom lijeku odobrenom prema centralizovanom postupku izdavanja dozvole za stavljanje u promet, Komisija aktima za sprovođenje mijenjaju dozvole za stavljanje u promet u skladu s promjenom evidentiranom kako je navedeno u stavu

1. ovog člana. Ti se akti za sprovođenje donose u skladu s postupkom ispitivanja iz člana 145. stava 2.

3. Nadležno tijelo referentne države članice ili, u slučaju izmjene uslova nacionalne dozvole za stavljanje u promet, nadležno tijelo relevantne države članice ili Komisija, u zavisnosti od slučaja, obavještavaju nosioca dozvole za stavljanje u promet i nadležna tijela u relevantnim državama članicama o tome je li izmjena odobrena ili odbijena evidentiranjem te informacije u bazi podataka o lijekovima.

#### *Član 62.*

##### **Zahtjev za izmjene koje zahtijevaju procjenjivanje**

1. Ako izmjena nije unesena na popis utvrđen u skladu s članom 60. stavom 1., nosilac dozvole za stavljanje u promet podnosi nadležnom tijelu koje je izdalo dozvole za stavljanje u promet ili Agenciji, u zavisnosti od slučaja, zahtjev za izmjenu koja zahtijeva procjenjivanje. Zahtjevi se podnose elektronskim putem.

2. Zahtjev iz stava 1. sadrži:

(a) opis izmjene;

(b) podatke iz člana 8. koji su relevantni za izmjenu;

(c) pojedinosti dozvole za stavljanje u promet na koje zahtjev utiče;

(d) ako izmjena dovodi do posljedičnih izmjena uslova iste dozvole za stavljanje u promet, opis tih posljedičnih izmjena;

(e) ako se izmjena odnosi na dozvole za stavljanje u promet izdana u postupku međusobnog priznavanja ili decentralizovanom postupku, popis država članica koje su izdale te dozvole za stavljanje u promet.

#### *Član 63.*

##### **Posljedične promjene informacija o proizvodu**

Ako izmjena dovodi do posljedičnih promjena sažetka karakteristika lijeka, obilježavanja ili uputstva za lijek, te se promjene smatraju dijelom te izmjene za potrebe razmatranja zahtjeva za izmjenu.

#### *Član 64.*

##### **Grupe izmjena**

Kada nosilac dozvole za stavljanje u promet podnosi zahtjev za više izmjena koje nijesu unesene na popis utvrđen u skladu s članom 60. stavom 1. u vezi s istom dozvolom za stavljanje u promet ili za jednu izmjenu koja se ne nalazi na tom popisu u vezi s nekoliko različitih dozvola za stavljanje u promet, taj nosilac dozvole za stavljanje u promet može podnijeti jedan zahtjev za sve izmjene.

#### *Član 65.*

##### **Postupak podjele rada**

1. Kada nosilac dozvole za stavljanje u promet podnosi zahtjev za jednu ili više izmjena koje su identične u svim relevantnim državama članicama i koje se ne nalaze na popisu utvrđenom u skladu s članom 60. stavom 1. u vezi sa više dozvola za stavljanje u promet istog nosioca dozvole za stavljanje u promet i koje su izdala različita nadležna tijela ili Komisija, taj nosilac dozvole za stavljanje u promet podnosi identičan zahtjev nadležnim tijelima u svim relevantnim državama članicama i, ako je obuhvaćena i izmjena veterinarskog lijeka odobrenog prema centralizovanom postupku, Agenciji.

2. Ako je bilo koja od dozvola za stavljanje u promet iz stava 1. ovog člana izdata prema centralizovanom postupku, Agencija procjenjuje zahtjev u skladu s postupkom utvrđenim u

članu 66.

3. Ako nijedna dozvola za stavljanje u promet iz stava 1. ovog člana nije izdata prema centralizovanom postupku, koordinaciona grupa dogovara se oko jednog od nadležnih tijela koja su izdala dozvole za stavljanje u promet koja će procijeniti zahtjev u skladu s postupkom utvrđenim u članu 66.

4. Komisija može aktima za sprovođenje donositi potrebna rješenja u vezi s funkcionisanjem postupka podjele rada. Ti se akti za sprovođenje donose u skladu s postupkom ispitivanja iz člana 145. stava 2.

#### *Član 66.*

#### **Postupak za izmjene koje zahtijevaju procjenjivanje**

1. Ako zahtjev za izmjenu ispunjava uslove utvrđene u članu 62., nadležno tijelo, Agencija, nadležno tijelo dogovoreno u skladu s članom 65. stavom 3. ili nadležno tijelo u referentnoj državi članici, u zavisnosti od slučaja, u roku od 15 dana potvrđuju prijem kompletnog zahtjeva.

2. Ako je zahtjev nepotpun, nadležno tijelo, Agencija, nadležno tijelo dogovoreno u skladu s članom 65. stavom 3. ili nadležno tijelo u referentnoj državi članici, u zavisnosti od slučaja, zahtijevaju od nosioca dozvole za stavljanje u promet da u razumnom roku dostavi informacije i dokumentaciju koje nedostaju.

3. Nadležno tijelo, Agencija, nadležno tijelo dogovoreno u skladu s članom 65. stavom 3. ili nadležno tijelo u referentnoj državi članici, u zavisnosti od slučaja, procjenjuju zahtjev i pripremaju izvještaj o procjeni izmjene odnosno mišljenje o izmjeni u skladu s članom 33. Taj izvještaj o procjeni ili mišljenje priprema se u roku od 60 dana od prijema kompletnog zahtjeva. U slučaju da procjena zahtjeva iziskuje više vremena zbog svoje složenosti, relevantno nadležno tijelo ili Agencija, u zavisnosti od slučaja, mogu taj rok produžiti na 90 dana. U tom slučaju relevantno nadležno tijelo ili Agencija, u zavisnosti od slučaja, o tome obavještavaju nosioca dozvole za stavljanje u promet.

4. U roku navedenom u stavu 3. relevantno nadležno tijelo ili Agencija, u zavisnosti od slučaja, mogu od nosioca dozvole za stavljanje u promet zatražiti da u određenom roku dostavi dodatne informacije. Postupak se suspenduje dok se ne dostave dodatne informacije.

5. Ako mišljenje iz stava 3. priprema Agencija, Agencija ga dostavlja Komisiji i nosiocu dozvole za stavljanje u promet.

6. Ako mišljenje iz stava 3. ovog člana priprema Agencija u skladu s članom 65. stavom 2., Agencija ga dostavlja svim nadležnim tijelima u relevantnim državama članicama, Komisiji i nosiocu dozvole za stavljanje u promet.

7. Ako izvještaj o procjeni iz stava 3. ovog člana priprema nadležno tijelo dogovoreno u skladu s članom 65. stavom 3. ili ga priprema nadležno tijelo u referentnoj državi članici, ono se dostavlja nadležnim tijelima u svim relevantnim državama članicama i nosiocu dozvole za stavljanje u promet.

8. Ako se nadležno tijelo ne slaže s izvještajem o procjeni iz stava 7. ovog člana koje je primilo, primjenjuje se postupak preispitivanja utvrđen u članu 54.

9. U skladu sa ishodom postupka predviđenog u stavu 8., u slučajevima kada je to primjenjivo, mišljenje ili izvještaj o procjeni iz stava 3. bez odlaganja se dostavljaju nosiocu dozvole za stavljanje u promet.

10. U roku od 15 dana od prijema mišljenja ili izvještaja o procjeni nosilac dozvole za stavljanje u promet može podnijeti pisani zahtjev nadležnom tijelu, Agenciji, nadležnom tijelu dogovorenom u skladu s članom 65. stavom 3. ili nadležnom tijelu u referentnoj državi članici, u zavisnosti od slučaja,

za ponovno razmatranje mišljenja ili izvještaja o procjeni. Detaljni razlozi za zahtjev za ponovno razmatranje podnose se nadležnom tijelu, Agenciji, nadležnom tijelu dogovorenom u skladu s članom 65. stavom 3. ili nadležnom tijelu u referentnoj državi članici, u zavisnosti od slučaja, u roku od 60 dana od prijema mišljenja ili izvještaja o procjeni.

11. U roku od 60 dana od prijema razloga za zahtjev za ponovno razmatranje nadležno tijelo, Agencija, nadležno tijelo dogovoreno u skladu s članom 65. stavom 3. ili nadležno tijelo u referentnoj državi članici, u zavisnosti od slučaja, ponovno razmatraju one tačke mišljenja ili izvještaja o procjeni koje je nosilac dozvole za stavljanje u promet naveo u svojem zahtjevu za ponovno razmatranje te donose ponovno razmotreno mišljenje ili izvještaj o procjeni. Razlozi donesenih zaključaka prilažu se ponovno razmotrenom mišljenju ili izvještaju o procjeni.

#### *Član 67.*

##### **Mjere kojima se zaključuje postupak za izmjene koje zahtijevaju procjenjivanje**

1. U roku od 30 dana od završetka postupka utvrđenog u članu 66. i od prijema potpunih prevoda sažetka karakteristika lijeka, obilježavanja i uputstva za lijek od nosioca dozvole za stavljanje u promet, nadležno tijelo, Komisija ili nadležna tijela u državama članicama navedenim u skladu s članom 62. stavom 2. tačkom (e), u zavisnosti od slučaja, mijenjaju dozvole za stavljanje u promet ili odbijaju izmjenu u skladu s mišljenjem ili izvještajem o procjeni iz člana 66. i obavještavaju nosioca dozvole za stavljanje u promet o razlozima odbijanja.

2. U slučaju dozvole za stavljanje u promet izdate prema centralizovanom postupku, Komisija priprema nacrt odluke koju treba donijeti u pogledu izmjene. Ako nacrt odluke nije u skladu s mišljenjem Agencije, Komisija pruža detaljno obrazloženje razloga zbog kojih nije postupila u skladu s mišljenjem Agencije. Komisija aktima za sprovođenje donosi odluku o izmjeni dozvole za stavljanje u promet ili o odbijanju izmjene. Ti se akti za sprovođenje donose u skladu s postupkom ispitivanja iz člana 145. stava 2.

3. Nadležno tijelo ili Komisija, u zavisnosti od slučaja, bez odlaganja obavještavaju nosioca dozvole za stavljanje u promet o izmijenjenom odobrenju za stavljanje u promet.

4. Nadležno tijelo, Komisija, Agencija ili nadležna tijela u državama članicama navedenim u skladu s članom 62. stavom 2. tačkom (e), u zavisnosti od slučaja, na odgovarajući način ažuriraju bazu podataka o proizvodima.

#### *Član 68.*

##### **Sprovođenje izmjena koje zahtijevaju procjenjivanje**

1. Nosilac dozvole za stavljanje u promet može sprovesti izmjenu koja zahtijeva procjenjivanje tek nakon što nadležno tijelo ili Komisija, u zavisnosti od slučaja, izmijene odluku o izdavanju dozvole za stavljanje u promet u skladu s tom izmjenom, nakon što odrede rok za sprovođenje i o tome obavijeste nosioca dozvole za stavljanje u promet u skladu s članom 67. stavom 3.

2. Ako to od njega zatraži nadležno tijelo ili Komisija, nosilac dozvole za stavljanje u promet bez odlaganja dostavlja sve informacije povezane sa sprovođenjem izmjene.

#### **O d j e l j a k 4 .**

##### **Usklađivanje sažetaka karakteristika lijeka odobrenih prema nacionalnom postupku**

#### *Član 69.*

##### **Područje primjene usklađivanja sažetaka karakteristika veterinarskog lijeka**

Usklađeni sažetak karakteristika lijeka priprema se u skladu s postupkom utvrđenim u članovima 70. i 71. za:

(a) referentne veterinarske lijekove koji imaju isti kvalitativni i kvantitativni sastav aktivnih supstanci i isti

farmaceutski oblik, te za koje su dozvole za stavljanje u promet izdate u skladu s članom 47. u različitim državama članicama za istog nosioca dozvole za stavljanje u promet;

(b) generičke i hibridne veterinarske lijekove.

#### *Član 70.*

##### **Postupak usklađivanja sažetaka karakteristika referentnih veterinarskih lijekova**

1. Nadležna tijela svake godine dostavljaju koordinacionoj grupi popis referentnih veterinarskih lijekova i njihove sažetke karakteristika lijeka za koje je dozvola za stavljanje u promet izdata u skladu s članom 47., ako bi oni, prema mišljenju nadležnog tijela, trebalo da budu podvrgnuti postupku usklađivanja sažetaka karakteristika lijeka.
2. Nosilac dozvole za stavljanje u promet može podnijeti zahtjev za postupak usklađivanja sažetaka karakteristika lijeka za referentni veterinarski lijek na način da koordinacionoj grupi dostavi popis različitih naziva tog veterinarskog lijeka i različite sažetke karakteristika lijeka za koje je dozvola za stavljanje u promet izdata u skladu s članom 47. u različitim državama članicama.
3. Koordinaciona grupa, uzimajući u obzir popise koje su dostavile države članice u skladu sa stavom 1. ili eventualni zahtjev nosioca dozvole za stavljanje u promet primljen u skladu sa stavom 2., svake godine sastavlja i objavljuje popis referentnih veterinarskih lijekova koji podliježu usklađivanju njihovih sažetaka karakteristika lijeka, te imenuje referentnu državu članicu za svaki dati referentni veterinarski lijek.
4. Prilikom sastavljanja popisa referentnih veterinarskih lijekova koji podliježu usklađivanju njihovih sažetaka karakteristika lijeka koordinaciona grupa može odlučiti da da prednost radu na usklađivanju sažetaka karakteristika lijeka, uzimajući u obzir preporuke Agencije o razredu ili grupi referentnih veterinarskih lijekova koje treba uskladiti kako bi se zaštitilo zdravlje ljudi ili životinja ili životne sredine, uključujući mjere ublažavanja kako bi se spriječio rizik za životnu sredinu.
5. Na zahtjev nadležnog tijela u referentnoj državi članici iz stava 3. ovog člana nosilac dozvole za stavljanje u promet koordinacionoj grupi dostavlja sažetak u kojem se detaljno navode razlike između sažetaka karakteristika lijeka i svoj prijedlog usklađenog sažetka karakteristika lijeka, uputstva za lijek i obilježavanja u skladu s članom 7., potkrijepljen odgovarajućim postojećim podacima dostavljenim u skladu s članom 8. koji su relevantni za dati prijedlog usklađivanja.
6. U roku od 180 dana od prijema informacija iz stava 5. nadležno tijelo u referentnoj državi članici, uz savjetovanje s nosiocem dozvole za stavljanje u promet, pregleda dokumente dostavljene u skladu sa stavom 5., sastavlja izvještaj i podnosi ga koordinacionoj grupi i nosiocu dozvole za stavljanje u promet.
7. Nakon prijema izvještaja, ako koordinaciona grupa koncenzusom postigne saglasnost o usklađenom sažetku karakteristika lijeka, nadležno tijelo u referentnoj državi članici evidentira da postoji saglasnost, zaključuje postupak, o tome obavještava nosioca dozvole za stavljanje u promet i tom nosiocu dozvole za stavljanje u promet prosljeđuje usklađeni sažetak karakteristika lijeka.
8. Nosilac dozvole za stavljanje u promet u roku koji odredi koordinaciona grupa nadležnim tijelima u svakoj relevantnoj državi članici dostavlja potrebne prevode sažetka karakteristika lijeka, uputstva za lijek i obilježavanja u skladu sa članom 7.
9. Nakon što je postignuta saglasnost u skladu sa stavom 7. nadležna tijela u svakoj relevantnoj državi članici u roku od 30 dana od prijema prevoda iz stava 8. mijenjaju dozvole za stavljanje u promet u skladu s onim što je usaglašeno.
10. Nadležno tijelo u referentnoj državi članici preduzima sve potrebne korake kako bi koordinaciona grupa postigla saglasnost prije pokretanja postupka iz stava 11.
11. Ako se ne postigne saglasnost zbog nepostojanja koncenzusa oko usklađenog sažetka karakteristika lijeka nakon što su uloženi naporu iz stava 10. ovog člana, primjenjuje se postupak

upućivanja radi zaštite interesa Unije iz člana 83. i 84.

12. Kako bi se zadržao postignuti nivo usklađenosti sažetka karakteristika lijeka, za svaku buduću izmjenu datih dozvola za stavljanje u promet primjenjuje se postupak međusobnog priznavanja.

#### *Član 71.*

##### **Postupak usklađivanja sažetaka karakteristika lijeka za generičke i hibridne veterinarske lijekove**

1. Nakon što se zaključi postupak iz člana 70. i postigne saglasnost o usklađenom sažetku karakteristika referentnog veterinarskog lijeka, nosioci odobrenja za stavljanje generičkog veterinarskog lijeka u promet u roku od 60 dana nakon što nadležna tijela u svakoj državi članici donesu odluku i u skladu s članom 62. podnose zahtjev za usklađivanje sljedećih odjeljaka sažetka karakteristika lijeka za date generičke veterinarske lijekove, u zavisnosti od slučaja:

(a) ciljnih vrsta;

(b) kliničkih podataka iz člana 35. stava 1. tačke (c);

(c) karence.

2. Odstupajući od stava 1., u slučaju kada je dozvola za stavljanje hibridnog veterinarskog lijeka u promet potkrijepljena dodatnim pretkliničkim ispitivanjima ili kliničkim ispitivanjima, ne smatra se da relevantni odjeljci sažetaka karakteristika lijeka iz stava 1. podliježu usklađivanju.

3. Nosioци odobrenja za stavljanje generičkih i hibridnih veterinarskih lijekova u promet obezbjeđuju da su sažeci karakteristika za njihove lijekove u osnovi slični onima za referentne veterinarske lijekove.

#### *Član 72.*

##### **Dokumentacija o bezbjednosti za životnu sredinu i procjena rizika koji za životnu sredinu predstavljaju određeni veterinarski lijekovi**

Popis iz člana 70. stava 1. ne sadrži nijedan referentni veterinarski lijek odobren prije 1. oktobra 2005. za koji je utvrđeno da je potencijalno štetan za životnu sredinu i za koji nije sprovedena procjena rizika za životnu sredinu.

Ako je referentni veterinarski lijek odobren prije 1. oktobra 2005. te je za njega utvrđeno da je potencijalno štetan za životnu sredinu i za njega nije sprovedena procjena rizika za životnu sredinu, nadležno tijelo od nosioca dozvole za stavljanje u promet traži da ažurira relevantnu dokumentaciju o bezbjednosti za životnu sredinu iz člana 8. stava 1. tačke (b), uzimajući u obzir preispitivanje iz člana 156. i, ako je primjenjivo, procjenu rizika koji za životnu sredinu predstavljaju generički veterinarski lijekovi takvih referentnih proizvoda.

#### **O d j e l j a k 5 .**

##### **Farmakovigilanca**

#### *Član 73.*

##### **Sistem farmakovigilance Unije**

1. Države članice, Komisija, Agencija i nosioci dozvole za stavljanje u promet saraduju na uspostavljanju i održavanju sistema farmakovigilance Unije za izvršavanje zadataka iz oblasti farmakovigilance u pogledu bezbjednosti i efikasnosti odobrenih veterinarskih lijekova kako bi se obezbijedila kontinuirana procjena odnosa koristi i rizika.

2. Nadležna tijela, Agencija i nosioci dozvole za stavljanje u promet preduzimaju potrebne mjere kako bi stavili na raspolaganje sredstva za prijavljivanje i podstaknuli na prijavljivanje sljedećih sumnji na neželjene događaje:

- (a) sve nepovoljne i neželjene događaje nakon primjene veterinarskog lijeka koji su se pojavili kod bilo koje životinje;
- (b) svaki uočeni izostanak efikasnosti veterinarskog lijeka nakon što je primijenjen na životinji, nezavisno od togaje li primijenjen u skladu sa sažetkom karakteristika lijeka ili ne;
- (c) svaki ekološki incident uočen nakon primjene veterinarskog lijeka na životinji;
- (d) svaka štetna reakcija koja se pojavila kod ljudi izloženih veterinarskom lijeku;
- (e) svako otkriće farmakološki aktivne supstance ili markera rezidua u proizvodu životinjskog porijekla čija količina premašuje maksimalne nivoe rezidua utvrđene u skladu s Regulativom (EZ) br. 470/2009 nakon poštovanja utvrđene karence;
- (f) svaka sumnja na prenos zaraznog uzročnika putem veterinarskog lijeka;
- (g) sve nepovoljne i neželjene događaje na lijek za humanu primjenu koja se pojavila kod životinje.

#### *Član 74.*

### **Baza podataka farmakovigilance Unije**

1. Agencija u saradnji s državama članicama uspostavlja i održava bazu podataka farmakovigilance Unije za prijavljivanje i evidentiranje sumnji na neželjene događaje iz člana 73. stava 2. („baza podataka farmakovigilance”), koja uključuje i informacije o odgovornoj osobi za farmakovigilancu kako je navedeno u članu 77. stavu 8., referentne brojeve glavnog dokumenta o sistemu farmakovigilance, rezultate i ishode postupka upravljanja alertima, te rezultate inspekcijskog pregleda koji se odnose na farmakovigilancu u skladu s članom 126.
2. Baza podataka farmakovigilance povezana je s bazom podataka o lijekovima iz člana 55.
3. Agencija u saradnji s državama članicama i Komisijom sastavlja funkcionalne specifikacije za bazu podataka farmakovigilance.
4. Agencija obezbjeđuje da svi prijavljeni podaci budu uneseni u bazu podataka farmakovigilance i da im je moguće pristupiti u skladu s članom 75.
5. Sistem baze podataka farmakovigilance uspostavlja se u obliku mreže za obradu podataka koja omogućuje prenos podataka između država članica, Komisije, Agencije i nosioca dozvole za stavljanje u promet kako bi se obezbijedilo da se u hitnom slučaju povezanim sa podacima farmakovigilance mogu razmotriti opcije upravljanja rizikom i sve odgovarajuće mjere kako su navedene u članovima 129., 130. i 134.

#### *Član 75.*

### **Pristup bazi podataka farmakovigilance**

1. Nadležna tijela imaju puni pristup bazi podataka farmakovigilance.
2. Nosioци dozvole za stavljanje u promet imaju pristup bazi podataka farmakovigilance u pogledu podataka koji se odnose na veterinarske lijekove za koje imaju dozvole za stavljanje u promet i u pogledu drugih podataka koji nijesu povjerljive prirode i koji se odnose na veterinarske lijekove za koje nemaju dozvolu za stavljanje u promet u mjeri potrebnoj da izvrše svoje dužnosti iz oblasti farmakovigilance kako su navedene u članovima 77., 78. i 81.
3. Javnost ima pristup bazi podataka farmakovigilance, bez mogućnosti promjene informacija koje sadrži, u pogledu sljedećih informacija:
  - (a) broja i, najkasnije dvije godine od 28. januara 2022., učestalosti sumnji na neželjene događaje prijavljenih svake godine, raščlanjenih po veterinarskom lijeku, životinjskoj vrsti i vrsti štetnog događaja na koji se sumnja;
  - (b) rezultata i ishoda iz člana 81. stava 1. nastalih na osnovu postupka upravljanja alertima koji je sproveo nosilac dozvole za stavljanje u promet za veterinarske lijekove ili grupe veterinarskih lijekova.



## Član 76.

### **Prijavljivanje i evidentiranje sumnji na neželjene događaje**

1. U roku od 30 dana od prijema prijave sumnje na štetni događaj nadležna tijela evidentiraju u bazi podataka farmakovigilance sve sumnje na neželjene događaje koje su im prijavljene i do kojih je došlo na državnom području njihove države članice.
2. Bez odlaganja i najkasnije 30 dana od prijema prijave sumnje na štetni događaj nosioci dozvole za stavljanje u promet evidentiraju u bazi podataka farmakovigilance sve sumnje na neželjene događaje koje su im prijavljene i do kojih je došlo u Uniji ili u trećoj zemlji ili koje su objavljene u naučnoj literaturi, a povezane su s njihovim odobrenim veterinarskim lijekovima.
3. Agencija može od nosioca dozvole za stavljanje u promet veterinarskih lijekova koji su odobreni prema centralizovanom postupku, ili veterinarskih lijekova koji su odobreni prema nacionalnom postupku ako su obuhvaćeni područjem primjene upućivanja radi zaštite interesa Unije iz člana 82., zatražiti da prikuplja posebne podatke iz oblasti farmakovigilance uz podatke navedene u članu 73. stavu 2. i da sprovedi studije o praćenju nakon stavljanja u promet. Agencija navodi detaljne razloge za svoj zahtjev, određuje primjeren rok i o tome obavještava nadležna tijela.
4. Nadležna tijela mogu od nosioca dozvole za stavljanje u promet veterinarskih lijekova koji su odobreni prema nacionalnom postupku zatražiti da prikuplja posebne podatke farmakovigilance uz podatke navedene u članu 73. stavu 2. i da sprovedi studije o praćenju nakon stavljanja u promet. Nadležno tijelo navodi detaljne razloge za svoj zahtjev, određuje primjeren rok i o tome obavještava ostala nadležna tijela i Agenciju.

## Član 77.

### **Dužnosti nosioca dozvole za stavljanje u promet iz oblasti farmakovigilance**

1. Nosioci dozvole za stavljanje u promet uspostavljaju i održavaju sistem za prikupljanje, objedinjavanje i procjenjivanje informacija o sumnjama na neželjene događaje u vezi sa svojim odobrenim veterinarskim lijekovima koji im omogućuje da izvršavaju svoje dužnosti iz oblasti farmakovigilance („sistem farmakovigilance”).
2. Nosilac dozvole za stavljanje u promet raspolaže jednim ili više glavnih dokumenta o sistemu farmakovigilance s detaljnim opisom sistema farmakovigilance u pogledu svojih odobrenih veterinarskih lijekova. Za svaki veterinarski lijek nosilac dozvole za stavljanje u promet nema više od jednog glavnog dokumenta o sistemu farmakovigilance.
3. Nosilac dozvole za stavljanje u promet imenuje lokalnog ili regionalnog predstavnika u svrhu primanja prijave sumnji na neželjene događaje koji može komunicirati na jezicima relevantnih država članica.
4. Nosilac dozvole za stavljanje u promet odgovoran je za farmakovigilancu veterinarskog lijeka za koji ima dozvole za stavljanje u promet te kontinuirano odgovarajućim sredstvima procjenjuje odnos koristi i rizika tog veterinarskog lijeka i, ako je potrebno, preduzima odgovarajuće mjere.
5. Nosilac dozvole za stavljanje u promet pridržava se dobre prakse u farmakovigilanci za veterinarske lijekove.
6. Komisija aktima za sprovođenje donosi potrebne mjere u pogledu dobre prakse u farmakovigilanci za veterinarske lijekove, te u pogledu formata i sadržaja glavnog dokumenta o sistemu farmakovigilance i njegovog sažetka. Ti se akti za sprovođenje donose u skladu s postupkom ispitivanja iz člana 145. stava 2.
7. Ako nosilac dozvole za stavljanje u promet ugovorom povjerava izvršavanje zadataka iz oblasti farmakovigilance trećoj strani, ti se dogovori detaljno utvrđuju u glavnom dokumentu o sistemu farmakovigilance.

8. Nosilac dozvole za stavljanje u promet imenuje jednu ili više odgovornih osoba odgovornih za farmakovigilancu za izvršavanje zadataka predviđenih u članu 78. Te odgovorne osobe moraju imati boravište i poslovati u Uniji te imati odgovarajuće kvalifikacije i biti trajno na raspolaganju nosiocu dozvole za stavljanje u promet. Za svaki glavni dokument o sistemu farmakovigilance imenuje se samo jedna takva odgovorna osoba.

9. Izvršavanje zadataka, navedenih u članu 78., odgovorne osobe za farmakovigilancu iz stava 8. ovog člana može se ugovorom povjeriti trećoj strani pod uslovima utvrđenim u tom stavu. U takvim se slučajevima ti dogovori detaljno utvrđuju u ugovoru i uključuju u glavni dokument o sistemu farmakovigilance.

10. Na osnovu procjene podataka iz oblasti farmakovigilance i kada je to potrebno nosilac dozvole za stavljanje u promet bez nepotrebnog odlaganja dostavlja zahtjev za izmjenu uslova dozvole za stavljanje u promet u skladu s članom 62.

11. Nosilac dozvole za stavljanje u promet ne smije javno objaviti informacije iz oblasti farmakovigilance u vezi sa njegovim veterinarskim lijekovima, a da o svojoj namjeri nije prethodno ili istovremeno obavijestio nadležno tijelo koje je izdalo dozvole za stavljanje u promet ili Agenciju, u zavisnosti od slučaja.

Nosilac dozvole za stavljanje u promet obezbjeđuje da se ta javna objava prikaže objektivno i da ne dovodi u zabludu.

#### *Član 78.*

##### **Odgovorna osoba za farmakovigilancu**

1. Odgovorna osoba za farmakovigilancu, kako je navedeno u članu 77. stavu 8., brine se za izvršavanje sljedećih zadataka:

- (a) izradu i održavanje glavnog dokumenta o sistemu farmakovigilance;
- (b) dodjelu referentnih brojeva glavnom dokumentu o sistemu farmakovigilance te dostavljanje tog referentnog broja u bazu podataka farmakovigilance za svaki proizvod;
- (c) obavještanje nadležnih tijela i Agencije, u zavisnosti od slučaja, o mjestu poslovanja;
- (d) uspostavljanje i održavanje sistema koji obezbjeđuje da se informacije o svim sumnjama na neželjene događaje koje su prijavljene nosiocu dozvole za stavljanje u promet prikupljaju i evidentiraju kako bi bile dostupne najmanje na jednom mjestu u Uniji;
- (e) objedinjavanje izvještaja o sumnjama na neželjene događaje iz člana 76. stava 2., njihovu procjenu, u slučajevima kada je to potrebno, i njihovo evidentiranje u bazi podataka farmakovigilance;
- (f) obezbjeđenje da se u potpunosti i bez odlaganja odgovori na svaki zahtjev nadležnih tijela ili Agencije za dostavljanje dodatnih informacija potrebnih za procjenjivanje odnosa koristi i rizika veterinarskog lijeka;
- (g) dostavljanje nadležnim tijelima ili Agenciji, u zavisnosti od slučaja, svih drugih informacija koje su relevantne za otkrivanje promjena u odnosu koristi i rizika veterinarskog lijeka, uključujući odgovarajuće informacije o studijama o praćenju nakon stavljanja u promet;
- (h) primjenu postupka upravljanja alertima iz člana 81. i obezbjeđenje da su uspostavljeni svi mehanizmi za izvršavanje dužnosti iz člana 77. stava 4.;
- (i) nadzor sistema farmakovigilance i obezbjeđivanje, ako je potrebno, pripreme i sprovođenja

odgovarajućeg preventivnog ili korektivnog akcionog plana te, ako je to potrebno, obezbjeđivanje izmjena glavnog dokumenta o sistemu farmakovigilance;

- (j) obezbjeđivanje trajnog osposobljavanja za sve zaposlene nosioca dozvole za stavljanje u promet koje je uključeno u sprovođenje aktivnosti farmakovigilance;
  - (k) obavještanje nadležnih tijela i Agencije o svakoj regulatornoj mjeri koja je preduzeta u trećoj zemlji i povezana je s podacima iz oblasti farmakovigilance, i to u roku od 21 dana od prijema takvih informacija.
2. Odgovorna osoba iz člana 77. stava 8. ima ulogu kontaktne tačke za nosioca dozvole za stavljanje u promet u pogledu inspekcijskih pregleda koji se odnose na farmakovigilancu.

#### *Član 79.*

##### **Dužnosti nadležnih tijela i Agencije iz oblasti farmakovigilance**

1. Nadležna tijela utvrđuju potrebne postupke za procjenjivanje rezultata i ishoda postupka upravljanja alertima evidentiranih u bazi podataka farmakovigilance u skladu s članom 81. stavom 2. kao i svih sumnji na neželjene događaje koje su im prijavljene, razmatraju mogućnosti upravljanja rizikom i preduzimaju sve odgovarajuće mjere iz člana 129., 130. i 134. u vezi sa dozvolama za stavljanje u promet.
2. Nadležna tijela mogu veterinarima i drugim zdravstvenim radnicima odrediti strože zahtjeve u pogledu prijavljivanja sumnji na neželjene događaje. Agencija može organizovati sastanke ili mrežu za grupe veterinarara ili drugih zdravstvenih radnika ako postoji posebna potreba za prikupljanjem, objedinjavanjem ili analizom posebnih podataka farmakovigilance.
3. Nadležna tijela i Agencija javno objavljuju sve važne informacije o štetnim događajima koji su povezani s primjenom veterinarskog lijeka. Te informacije objavljuju se blagovremeno putem bilo kojih javno dostupnih sredstava komunikacije uz prethodno ili istovremeno slanje obavještenja nosiocu dozvole za stavljanje u promet.
4. Nadležna tijela putem kontrola i inspekcijskih pregleda iz člana 123. i 126. provjeravaju ispunjavaju li nosioci dozvole za stavljanje u promet zahtjeve u pogledu farmakovigilance koji su utvrđeni u ovom odjeljku.
5. Agencija utvrđuje potrebne postupke za procjenjivanje sumnji na neželjene događaje koje su joj prijavljene u vezi s veterinarskim lijekovima odobrenima po centralizovanom postupku i Komisiji preporučuje mjere za upravljanje rizikom. Komisija preduzima sve odgovarajuće mjere iz člana 129., 130. i 134. u vezi sa dozvolama za stavljanje u promet.
6. Nadležno tijelo ili Agencija, u zavisnosti od slučaja, mogu u bilo kojem trenutku od nosioca dozvole za stavljanje u promet zatražiti da dostavi kopiju glavnog dokumenta o sistemu farmakovigilance. Nosilac dozvole za stavljanje u promet tu kopiju dostavlja najkasnije sedam dana od prijema zahtjeva.

#### *Član 80.*

##### **Delegiranje zadataka od strane nadležnog tijela**

1. Nadležno tijelo može bilo koji zadatak koja mu je povjerena kako je navedeno u članu 79. delegirati nadležnom tijelu u drugoj državi članici na osnovu njene pisane saglasnosti.
2. Nadležno tijelo koje delegira obavješta Komisiju, Agenciju i ostala nadležna tijela o delegiranju kako je navedeno u stavu 1. i objavljuje tu informaciju.

#### *Član 81.*

##### **Postupak upravljanja alertima**

1. Nosioци dozvole za stavljanje u promet prema potrebi sprovode postupak upravljanja alertima za svoje veterinarske lijekove, uzimajući u obzir podatke o prodaji i druge relevantne podatke o farmakovigilanci za koje se može razumno očekivati da su im poznati i koji bi mogli biti korisni za taj postupak upravljanja alertima. Ti podaci mogu uključivati naučne informacije prikupljene analizom naučne literature.

2. Ako se ishodom postupka upravljanja alertima utvrdi promjena odnosa koristi i rizika ili novi rizik, nosioци dozvole za stavljanje u promet bez odlaganja, a najkasnije u roku od 30 dana o tome obavještavaju nadležna tijela ili Agenciju, u zavisnosti od slučaja, te preduzimaju potrebne mjere u skladu s članom 77. stavom 10.

Nosilac dozvole za stavljanje u promet barem jednom godišnje u bazu podataka farmakovigilance bilježi sve rezultate i ishode postupka upravljanja alertima, uključujući zaključak o odnosu koristi i rizika, te, ako je to primjenjivo, upućivanja na relevantnu naučnu literaturu.

U slučaju veterinarskih lijekova iz člana 42. stava 2. tačke (c) nosilac dozvole za stavljanje u promet u bazu podataka farmakovigilance bilježi sve rezultate i ishode postupka upravljanja alertima, uključujući zaključak o odnosu koristi i rizika, te, ako je to primjenjivo, upućivanje na relevantnu naučnu literaturu u skladu s učestalošću navedenom u dozvoli za stavljanje u promet.

3. Nadležna tijela i Agencija mogu odlučiti da sprovedu postupak ciljanog upravljanja alertima za određeni veterinarski lijek ili grupu veterinarskih lijekova.

4. Za potrebe stava 3. Agencija i koordinaciona grupa dijele zadaci povezane sa postupkom ciljanog upravljanja alertima i zajedno za svaki veterinarski lijek ili grupu veterinarskih lijekova biraju nadležno tijelo ili Agenciju kao tijelo odgovorno za takav postupak ciljanog upravljanja alertima („vodeće tijelo”).

5. Prilikom odabira vodećeg tijela Agencija i koordinaciona grupa uzimaju u obzir pravednu raspodjelu zadataka i izbjegavaju udvostručavanje posla.

6. Ako nadležna tijela ili Komisija, u zavisnosti od slučaja, smatraju da je potrebno dalje djelovanje, preduzimaju odgovarajuće mjere, kako je navedeno u članovima 129., 130. i 134.

## Odjeljak 6 .

### Upućivanje radi zaštite interesa Unije

#### Član 82.

#### Područje primjene upućivanja radi zaštite interesa Unije

1. Ako su u pitanju interesi Unije, a posebno interesi javnog zdravlja ili zdravlja životinja ili životne sredine koji su povezani sa kvalitetom, bezbjednošću i efikasnošću veterinarskih lijekova, nosilac dozvole za stavljanje u promet, nadležno tijelo ili više njih u jednoj državi članici ili više njih ili Komisija mogu pitanje koje izaziva zabrinutost uputiti Agenciji radi primjene postupka utvrđenog u članu 83. To pitanje koje izaziva zabrinutost mora biti jasno utvrđeno.

2. Nosilac dozvole za stavljanje u promet, dato nadležno tijelo ili Komisija o tome obavještavaju druge date strane.

3. Nadležna tijela u državama članicama i nosioци dozvole za stavljanje u promet Agenciji na njen zahtjev dostavljaju sve dostupne informacije koje se odnose na upućivanje radi zaštite interesa Unije.

4. Agencija može ograničiti upućivanje radi zaštite interesa Unije na određene djelove uslova dozvole za stavljanje u promet.

#### Član 83.

### Postupak upućivanja radi zaštite interesa Unije

1. Agencija na svojim internet stranicama objavljuje informacije o tome da je došlo do upućivanja u skladu s članom 82. i poziva zainteresovane strane da dostave svoje komentare.
2. Agencija traži od Odbora iz člana 139. da razmotri upućeni predmet. Odbor izdaje obrazloženo mišljenje u roku od 120 dana od upućivanja predmeta Odboru. Odbor može taj rok produžiti za dodatno period od najviše 60 dana, uzimajući u obzir stanovišta datih nosioca dozvole za stavljanje u promet.
3. Prije nego što izda mišljenje, Odbor datim nosiocima dozvole za stavljanje u promet omogućuje da u određenom roku podnesu svoja obrazloženja. Odbor može suspendovati rok iz stava 2. kako bi datim nosiocima dozvole za stavljanje u promet omogućio da pripreme obrazloženja.
4. Kako bi razmotrio predmet, Odbor imenuje jednog od svojih članova za izvještača. Odbor može imenovati nezavisne eksperte da ga savjetuju o posebnim pitanjima. Prilikom imenovanja tih eksperata Odbor određuje njihove zadaci i rok za izvršenje njihovih zadataka.
5. U roku od 15 dana nakon što Odbor donese mišljenje Agencija ga prosljeđuje državama članicama, Komisiji i datim nosiocima dozvole za stavljanje u promet, zajedno sa izvještajem o procjeni jednog ili više veterinarskih lijekova i razlozima za njegove zaključke.
6. U roku od 15 dana od prijema mišljenja Odbora nosilac dozvole za stavljanje u promet može pisanim putem obavijestiti Agenciju da namjerava zatražiti ponovno razmatranje tog mišljenja. U tom slučaju, nosilac dozvole za stavljanje u promet dostavlja Agenciji detaljne razloge za taj zahtjev za ponovno razmatranje u roku od 60 dana od prijema mišljenja.
7. U roku od 60 dana od prijema zahtjeva iz stava 6. Odbor ponovno razmatra svoje mišljenje. Razlozi za doneseni zaključak prilažu se izvještaju o procjeni iz stava 5.

#### *Član 84.*

#### **Odluka nakon upućivanja radi zaštite interesa Unije**

1. U roku od 15 dana od prijema mišljenja iz člana 83. stava 5. i u skladu sa postupcima iz člana 83. stava 6. i 7. Komisija priprema nacrt odluke. Ako nacrt odluke nije u skladu s mišljenjem Agencije, Komisija u prilogu tom nacrtu odluke pruža detaljno objašnjenje razloga tih razlika.
2. Komisija dostavlja nacrt odluke državama članicama.
3. Komisija aktima za sprovođenje donosi odluku o upućivanju radi zaštite interesa Unije. Ti se akti za sprovođenje donose u skladu s postupkom ispitivanja iz člana 145. stava 2. Osim ako je drugačije navedeno u obavještenju o upućivanju u skladu s članom 82., odluka Komisije primjenjuje se na veterinarske lijekove na koje se odnosi upućivanje.
4. Ako su veterinarski lijekovi na koje se odnosi upućivanje odobreni u skladu s nacionalnim postupkom, postupkom međusobnog priznavanja ili decentralizovanim postupkom, odluka Komisije iz stava 3. upućuje se svim državama članicama te se dostavlja za informaciju datim nosiocima dozvole za stavljanje u promet.
5. Nadležna tijela i dati nosioci dozvole za stavljanje u promet preduzimaju sve potrebne mjere u vezi sa dozvolama za stavljanje u promet za date veterinarske lijekove radi usklađivanja s odlukom Komisije iz stava 3. ovog člana u roku od 30 dana od saopštavanja odluke, osim ako je u toj odluci utvrđen drugi rok. Takve mjere prema potrebi uključuju zahtjev nosiocu dozvole za stavljanje u promet da podnese zahtjev za izmjenju iz člana 62. stava 1.
6. U slučaju veterinarskih lijekova odobrenih prema centralizovanom postupku, na koje se odnosi upućivanje, Komisija šalje svoju odluku iz stava 3. nosiocu dozvole za stavljanje u promet i saopštava je i državama članicama.
7. Za veterinarske lijekove koji su odobreni prema nacionalnom postupku, a koji su bili predmet

postupka upućivanja, primjenjuje se postupak međusobnog priznavanja.

## *POGLAVLJE V.*

### **HOMEOPATSKI VETERINARSKI LJEKOVI**

#### *Član 85.*

#### **Homeopatski veterinarski lijekovi**

1. Homeopatski veterinarski lijekovi koji ispunjavaju uslove utvrđene u članu 86. registruju se u skladu s članom 87.
2. Homeopatski veterinarski lijekovi koji ne ispunjavaju uslove utvrđene u članu 86. podliježu članu 5.

#### *Član 86.*

#### **Registracija homeopatskih veterinarskih lijekova**

1. Homeopatski veterinarski lijek koji ispunjava sve sljedeće uslove podliježe postupku registracije:
  - (a) primjenjuje se putem opisanim u Evropskoj farmakopeji ili, ako ta farmakopeja ne postoji, farmakopejama koje se službeno koriste u državama članicama;
  - (b) stepen razrjeđenja dovoljan je da garantuje njegovu bezbjednost i ne smije sadržati više od jednog dijela izvorne tinkture na 10 000 djelova;
  - (c) na obilježavanju ili u bilo kojim informacijama povezanim s njim nijesu navedene terapijske indikacije.
2. Države članice mogu utvrditi dodatne postupke za registraciju homeopatskih veterinarskih lijekova uz one utvrđene u ovom poglavlju.

#### *Član 87.*

#### **Zahtjev i postupak za registraciju homeopatskih veterinarskih lijekova**

1. U zahtjev za registraciju homeopatskog veterinarskog lijeka moraju biti uključeni sljedeći dokumenti:
  - (a) naučni naziv ili drugi naziv iz farmakopeje homeopatske izvorne tinkture ili tinktura, te put primjene, farmaceutskog oblik i stepan razrjeđenja koji se registriju;
  - (b) dokumentacija u kojoj je opisano kako se homeopatska izvorna tinktura ili tinkture dobijaju i kontrolišu te kojom se dokazuje njihova homeopatska primjena, na osnovu odgovarajućih bibliografskih podataka; ako je riječ o homeopatskim veterinarskim lijekovima koji sadrže biološke supstance, opis mjera koje su preduzete kako bi se obezbijedila odsutnost patogena;
  - (c) dokumentacija o proizvodnji i kontroli pojedinog farmaceutskog oblika i opis metode razrjeđivanja i potentizacije;
  - (d) dozvola za proizvodnju tog homeopatskog veterinarskog lijeka;
  - (e) primjerci svih dobijenih registracija za isti homeopatski veterinarski lijek u drugim državama članicama;
  - (f) tekst koji će se nalaziti na uputstvu za lijek, kao i na spoljnjem i unutrašnjem pakovanju homeopatskog veterinarskog lijeka koji se registriju;
  - (g) podaci o stabilnosti homeopatskog veterinarskog lijeka;
  - (h) u slučaju homeopatskih veterinarskih lijekova namijenjenih primjeni na životinjskim vrstama koje se koriste za proizvodnju hrane, aktivne su supstance one farmakološki aktivne supstance koje su dozvoljene u skladu s Regulativom(EZ) br. 470/2009 i svim aktima donesenima na osnovu te

Regulative.

2. Zahtjev za registraciju može obuhvatati seriju homeopatskih veterinarskih lijekova istog farmaceutskog oblika dobijenih od iste homeopatske izvorne tinkture ili tinktura.
3. Nadležno tijelo može odrediti uslove pod kojima se registrovani homeopatski veterinarski lijek smije staviti na raspolaganje.
4. Postupak registracije homeopatskog veterinarskog lijeka dovršava se u roku od 90 dana od podnošenja kompletnog zahtjeva.
5. Nosilac registracije homeopatskih veterinarskih lijekova ima iste obaveze kao i nosilac dozvole za stavljanje u promet, u skladu sa članom 2. stavom 5.
6. Registracija homeopatskog veterinarskog lijeka može se izdati samo podnosiocu zahtjeva koji ima sjedište u Uniji. Zahtjev za postojanje sjedišta u Uniji primjenjuje se i na nosioce registracije.

## *POGLAVLJE VI.*

### **PROIZVODNJA, UVOZ I IZVOZ**

#### *Član 88.*

#### **Dozvole za proizvodnju**

1. Dozvola za proizvodnju je potrebna za obavljanje bilo koje od sljedećih aktivnosti:
  - (a) proizvodnja veterinarskih lijekova čak i ako su namijenjeni samo za izvoz;
  - (b) obavljanje bilo kojeg dijela procesa proizvodnje veterinarskog lijeka ili dovođenja veterinarskog lijeka u konačno stanje, uključujući njegovu preradu, sastavljanje, pakovanje i prepakiranje, obilježavanje i ponovno obilježavanje, skladištenje, sterilizacija, ispitivanje ili puštanje u promet radi snabdijevanja u sklopu tog procesa; ili
  - (c) uvoz veterinarskih lijekova.
2. Nezavisno od stava 1. ovog člana, države članice mogu odlučiti da dozvola za proizvodnju nije potrebna za pripremu, dijeljenje, promjene pakovanja ili izgleda veterinarskih lijekova ako se ti postupci obavljaju isključivo radi direktnog prometa na malo u skladu s članovima 103. i 104.
3. Ako se primjenjuje stav 2., uputstvo za lijek daje se sa svakim pojedinačnim dijelom i jasno se naznačavaju broj serije i rok trajanja.
4. Nadležna tijela evidentiraju dozvole za proizvodnju koje su izdala u bazi podataka o proizvodnji i prometu na veliko, uspostavljenoj u skladu s članom 91.
5. Dozvole za proizvodnju važe u cijeloj Uniji.

#### *Član 89.*

#### **Zahtjev za izdavanje dozvole za proizvodnju**

1. Zahtjev za izdavanje dozvole za proizvodnju podnosi se nadležnom tijelu u državi članici u kojoj se nalazi mjesto proizvodnje.
2. Zahtjev za izdavanje dozvole za proizvodnju sadrži barem sljedeće informacije:
  - (a) veterinarske lijekove koji će se proizvoditi ili uvoziti;

- (b) naziv ili naziv kompanije i stalnu adresu ili registrovano sjedište podnosioca zahtjeva;
- (c) farmaceutske oblike koji će se proizvoditi ili uvoziti;
- (d) podatke o mjestu proizvodnje na kojem će se veterinarski lijekovi proizvoditi ili uvoziti;
- (e) izjavu kojom se potvrđuje da podnositelj zahtjeva ispunjava zahtjeve utvrđene u članovima 93. i 97.

#### *Član 90.*

##### **Postupak izdavanja dozvole za proizvodnju**

1. Prije izdavanja dozvole za proizvodnju nadležno tijelo sprovodi inspekcijski pregled mjesta proizvodnje.
2. Nadležno tijelo može zatražiti od podnosioca zahtjeva da podnese dodatne informacije, uz one dostavljene u zahtjevu u skladu sa članom 89. Ako nadležno tijelo iskoristi to pravo, rok iz stava 4. ovog člana ne teče ili se prekida dok podnositelj zahtjeva ne dostavi tražene dodatne podatke.
3. Dozvola za proizvodnju odnosi se samo na mjesto proizvodnje i farmaceutske oblike koji su navedeni u zahtjevu iz člana 89.
4. Države članice utvrđuju postupke za izdavanje i odbijanje zahtjeva za dozvolu za proizvodnju. Takvi postupci ne premašuju 90 dana od datuma kad nadležno tijelo primi zahtjev za izdavanje dozvole za proizvodnju.
5. Dozvola za proizvodnju može se izdati uslovno, u skladu sa zahtjevom da podnositelj zahtjeva preduzme mjere ili uvede posebne postupke u određenom roku. Ako je dozvola za proizvodnju izdata uslovno, ono se suspenduje ili ukida ako se ti zahtjevi ne ispune.

#### *Član 91.*

##### **Baza podataka o proizvodnji i prometu na veliko**

1. Agencija uspostavlja i vodi bazu podataka Unije o proizvodnji, uvozu i prometu na veliko („baza podataka o proizvodnji i prometu na veliko”).
2. Baza podataka o proizvodnji i prometu na veliko sadrži informacije o izdavanju, suspendovanju ili ukidanju, od strane nadležnih tijela, svih dozvola za proizvodnju, dozvola za promet na veliko, potvrda o dobroj proizvođačkoj praksi te registracije proizvođača, uvoznika i distributera aktivnih supstanci.
3. Nadležna tijela unose u bazu podataka o proizvodnji i prometu na veliko informacije o dozvolama za proizvodnju i za promet na veliko i potvrđama izdatim u skladu s članovima 90., 94. i 100., zajedno s informacijama o uvoznicima, proizvođačima i distributerima aktivnih supstanci registrovanim u skladu s članom 95.
4. U saradnji s državama članicama i Komisijom, Agencija sastavlja funkcionalne specifikacije za bazu podataka o proizvodnji i prometu na veliko, koje uključuju i format za elektronsko podnošenje podataka.
5. Agencija obezbjeđuje da se informacije koje se prijavljuju u bazu podataka o proizvodnji i prometu na veliko objedinjuju, stavljaju na raspolaganje i dijele.
6. Nadležna tijela imaju puni pristup bazi podataka o proizvodnji i prometu na veliko.
7. Javnost ima pristup informacijama u bazi podataka o proizvodnji i prometu na veliko, bez mogućnosti promjene informacija koje sadrži.

#### *Član 92.*



### **Zahtjev za izmjenu dozvole za proizvodnju**

1. Ako nosilac dozvole za proizvodnju zatraži izmjenu te dozvole za proizvodnju, postupak razmatranja tog zahtjeva ne smije trajati duže od 30 dana od dana kada je nadležno tijelo primilo zahtjev. U opravdanim slučajevima, između ostalog i u slučajevima u kojima je potreban inspekcijski pregled, nadležno tijelo može produžiti taj rok na 90 dana.
2. U zahtjevu iz stava 1. navodi se opis tražene izmjene.
3. U roku iz stava 1. nadležno tijelo može zahtijevati od nosioca odobrenja za proizvodnju da u određenom roku dostavi dodatne informacije te može odlučiti da izvrši inspekcijski pregled. Postupak se suspenduje dok se ne dostave dodatne informacije.
4. Nadležno tijelo procjenjuje zahtjev iz stava 1., obavještava nosioca odobrenja za proizvodnju o ishodu procjene, te prema potrebi mijenja dozvolu za proizvodnju i prema potrebi ažurira bazu podataka o proizvodnji i prometu na veliko.

### *Član 93.*

### **Obaveze nosioca dozvole za proizvodnju**

1. Nosilac dozvole za proizvodnju mora:
  - (a) imati na raspolaganju prikladne i dovoljne prostore, tehničku opremu te prostor i opremu za ispitivanje, za aktivnosti navedene u njegovoj dozvoli za proizvodnju;
  - (b) imati na raspolaganju usluge najmanje jedne odgovorne osobe iz člana 97. i obezbijediti da ta odgovorna osoba djeluje u skladu s tim članom;
  - (c) omogućiti odgovornoj osobi iz člana 97. da obavlja svoje dužnosti, naročito tako da joj omogući pristup svim potrebnim dokumentima i prostorijama i da joj stavi na raspolaganje svu potrebnu tehničku opremu, te prostor i opremu za ispitivanje;
  - (d) obavijestiti nadležno tijelo najmanje 30 dana prije zamjene odgovorne osobe iz člana 97. ili, ako prethodno obavještenje nije moguće jer je zamjena neočekivana, o njoj odmah obavijestiti nadležno tijelo;
  - (e) imati na raspolaganju usluge zaposlenih koje su u skladu s pravnim zahtjevima relevantne države članice u pogledu proizvodnje i kontrole;
  - (f) dopustiti predstavnicima nadležnog tijela stalni pristup svojim prostorima u svakom trenutku;
  - (g) voditi detaljnu evidenciju o svim veterinarskim lijekovima koje nosilac dozvole za proizvodnju isporučuje, u skladu s članom 96., te čuvati uzorke iz svake serije;
  - (h) isporučivati veterinarske lijekove samo distributerima veterinarskih lijekova na veliko;
  - (i) odmah obavijestiti nadležno tijelo i nosioca dozvole za stavljanje u promet ako nosilac dozvole za proizvodnju dobije informaciju da su veterinarski lijekovi koji su obuhvaćeni njegovom dozvolom za proizvodnju falsifikovani ili se sumnja da su falsifikovani, nezavisno od toga jesu li ti veterinarski lijekovi bili distribuirani u okviru legalnog lanca snabdijevanja ili nezakonito, uključujući nezakonitu prodaju putem usluga informacionog društva;
  - (j) poštovati dobru proizvođačku praksu za veterinarske lijekove i upotrebljavati kao polazne materijale samo aktivne supstance proizvedene u skladu s dobrom proizvođačkom praksom za aktivne supstance i distribuirane u skladu s dobrom distribucionom praksom za aktivne supstance;
  - (k) provjeriti da svaki proizvođač, distributer i uvoznik unutar Unije od kojeg nosilac dozvole za proizvodnju nabavlja aktivne supstance registrovan pri nadležnom tijelu države članice u kojoj proizvođač, distributer i uvoznik imaju sjedište, u skladu s članom 95.;

(l) sprovoditi revizije, na osnovu procjene rizika, nad proizvođačima, distributerima i uvoznicima od kojih nosilac dozvole za proizvodnju nabavlja aktivne supstance.

2. Komisija aktima za sprovođenje donosi mjere o dobroj proizvođačkoj praksi za veterinarske lijekove i aktivne supstance koje se upotrebljavaju kao polazni materijali, navedene u stavu 1. tački (j) ovog člana. Ti se akti za sprovođenje donose u skladu s postupkom ispitivanja iz člana 145. stava 2.

#### *Član 94.*

##### **Potvrde o dobroj proizvođačkoj praksi**

1. U roku od 90 dana od inspekcijskog pregleda, nadležno tijelo izdaje potvrdu o dobroj proizvođačkoj praksi proizvođača za dato mjesto proizvodnje ako je inspekcijskim pregledom utvrđeno da je predmetni proizvođač usklađen sa zahtjevima utvrđenima u ovoj Regulativi i sa aktom za sprovođenje iz člana 93. stava 2.

2. Ako se inspekcijskim pregledom iz stava 1. ovog člana utvrdi da proizvođač ne poštuje dobru proizvođačku praksu, te se informacije unose u bazu podataka o proizvodnji i prometu na veliko iz člana 91.

3. Zaključci doneseni na osnovu inspekcijskog pregleda izvršenog kod proizvođača važe u cijeloj Uniji.

4. Nadležno tijelo, Komisija ili Agencija mogu zatražiti od proizvođača sa sjedištem u trećoj zemlji da se podvrgne inspekcijskom pregledu iz stava 1., ne dovodeći u pitanje eventualne dogovore sklopljene između Unije i treće zemlje.

5. Uvoznici veterinarskih lijekova obezbjeđuju, prije njihovog snabdijevanja u Uniji, da proizvođač sa sjedištem u trećoj zemlji posjeduje potvrdu o dobroj proizvođačkoj praksi koju je izdalo nadležno tijelo ili, ako je treća zemlja stranka dogovora sklopljenog između Unije i treće zemlje, da postoji ista potvrda.

#### *Član 95.*

##### **Uvoznici, proizvođači i distributeri aktivnih supstanci sa sjedištem u Uniji**

1. Uvoznici, proizvođači i distributeri aktivnih supstanci koje se upotrebljavaju kao polazni materijal u veterinarskim lijekovima, koji imaju sjedište u Uniji, registruju svoju djelatnost pri nadležnom tijelu države članice u kojoj imaju sjedište i poštuju dobru proizvođačku praksu ili, u zavisnosti od slučaja, dobru distribucionu praksu.

2. Obrazac za registraciju djelatnosti pri nadležnom tijelu sadrži barem sljedeće informacije:

(a) naziv ili naziv kompanije i stalnu adresu ili registrovano sjedište,

(b) aktivne supstance koje se uvoze, proizvode ili distribuiraju;

(c) podatke o prostorima i tehničkoj opremi.

3. Uvoznici, proizvođači i distributeri aktivnih supstanci iz stava 1. podnose obrazac za registraciju nadležnom tijelu najmanje 60 dana prije namjeranog početka njihove djelatnosti. Uvoznici, proizvođači i distributeri aktivnih supstanci koji su započeli sa svojom djelatnošću prije 28. januara 2022. podnose obrazac za registraciju nadležnom tijelu do 29. ožujka 2022.

4. Nadležno tijelo može na osnovu procjene rizika odlučiti da sprovede inspekcijski pregled. Ako nadležno tijelo u roku od 60 dana od prijema obrasca za registraciju obavijesti o tome da će sprovesti inspekcijski pregled, djelatnost ne smije početi prije nego što nadležno tijelo obavijesti da djelatnost može početi. U tom slučaju nadležno tijelo sprovodi inspekcijski pregled i uvoznicima, proizvođačima i distributerima aktivnih supstanci iz stava 1. saopštava rezultate inspekcijskog pregleda u roku od 60 dana

od obavještenja o namjeri izvršavanja pregleda. Ako nadležno tijelo u roku od 60 dana od prijema obrasca za registraciju ne obavijesti o tome da će sprovesti inspekcijski pregled, djelatnost može početi.

5. Uvoznici, proizvođači i distributeri aktivnih supstanci iz stava 1. jednom godišnje nadležnom tijelu dostavljaju popis promjena do kojih je došlo u pogledu informacija dostavljenih u obrascu za registraciju. Oni odmah obavještavaju nadležno tijelo o svim promjenama koje mogu uticati na kvalitet ili bezbjednost aktivnih supstanci koje se proizvode, uvoze ili distribuiraju.

6. Nadležna tijela unose informacije dostavljene u skladu sa stavom 2. ovog člana i s članom 132. u bazu podataka o proizvodnji i prometu na veliko iz člana 91.

7. Ovim se članom ne dovodi u pitanje član 94.

8. Komisija aktima za sprovođenje donosi mjere o dobroj distribucionoj praksi za aktivne supstance koje se upotrebljavaju kao polazni materijali u veterinarskim lijekovima. Ti se akti za sprovođenje donose u skladu s postupkom ispitivanja iz člana 145. stava 2.

#### *Član 96.*

#### **Vodenje evidencije**

1. Nosilac dozvole za proizvodnju evidentira sljedeće informacije za sve veterinarske lijekove koje isporučuje:

(a) datum transakcije;

(b) naziv veterinarskog lijeka i, ako je to primjenjivo, broj dozvole za stavljanje u promet, kao i, u zavisnosti od slučaja, farmaceutski oblik i jačinu;

(c) isporučenu količinu;

(d) naziv ili naziv kompanije i stalnu adresu ili registrovano sjedište primaoca;

(e) broj serije,

(f) rok trajanja.

2. Evidencija iz stava 1. mora biti na raspolaganju za inspekcijski pregled nadležnim tijelima godinu dana od isteka roka važenja serije ili najmanje pet godina od evidentiranja, u zavisnosti od toga što je duže.

#### *Član 97.*

#### **Odgovorna osoba za proizvodnju i puštanje serije u promet**

1. Nosilac dozvole za proizvodnju mora imati stalno na raspolaganju usluge najmanje jedne odgovorne osobe koja ispunjava uslove utvrđene u ovom članu, a koja je posebno odgovorna za izvršavanje dužnosti iz ovog člana.

2. Odgovorna osoba iz stava 1. mora imati diplomu fakulteta iz jedne od sljedećih naučnih disciplina ili iz više njih: farmacije, medicine, veterine, hemije, farmaceutske hemije i tehnologije ili biologije.

3. Odgovorna osoba iz stava 1. mora imati praktično iskustvo od najmanje dvije godine u preduzeću ili preduzećima koja su odobreni proizvođači, u obezbjeđivanju kvaliteta proizvoda, kvalitativnoj analizi proizvoda, kvantitativnoj analizi aktivnih supstanci i provjerama potrebnim za obezbjeđivanje kvaliteta veterinarskih lijekova.

Trajanje praktičnog iskustva koje se zahtijeva u prvom podstavu može biti kraće za godinu dana ako završene studije traju najmanje pet godina, a za godinu i po ako završene studije traju najmanje šest godina.

4. Nosilac dozvole za proizvodnju, ako je riječ o fizičkoj osobi, može preuzeti odgovornost iz stava 1. ako lično ispunjava uslove iz stava 2. i 3.
5. Nadležno tijelo može utvrditi prikladne administrativne postupke kojima se provjerava da odgovorna osoba iz stava 1. ispunjava uslove iz stava 2. i 3.
6. Odgovorna osoba iz stava 1. obezbjeđuje da je svaka serija veterinarskih lijekova proizvedena u skladu s dobrom proizvođačkom praksom i ispitana u skladu s uslovima dozvole za stavljanje u promet. Ta odgovorna osoba u tu svrhu priprema izvještaj o kontroli. Ti izvještaji o kontroli važe u cijeloj Uniji.
7. Ako se veterinarski lijekovi uvoze, odgovorna osoba iz stava 1. obezbjeđuje da je svaka uvezena proizvodna serija u Uniji podvrgnuta potpunoj kvalitativnoj i kvantitativnoj analizi barem svih aktivnih supstanci, te svim drugim ispitivanjima potrebnim da se obezbijedi kvalitet veterinarskih lijekova u skladu sa zahtjevima dozvole za stavljanje u promet, kao i da je proizvedena serija u skladu s dobrom proizvođačkom praksom.
8. Odgovorna osoba iz stava 1. vodi evidenciju o svakoj proizvodnoj seriji puštenoj u promet. Ta se evidencija ažurira u zavisnosti od odvijanja aktivnosti i mora biti na raspolaganju nadležnom tijelu godinu dana od isteka roka važenja serije ili najmanje pet godina od evidentiranja, u zavisnosti od toga što je duže.
9. Ako se veterinarski lijekovi koji su proizvedeni u Uniji izvoze, a zatim ponovno uvoze u Uniju iz treće zemlje, primjenjuje se stav 6.
10. Ako se veterinarski lijekovi uvoze iz trećih zemalja s kojima Unija ima dogovore o primjeni standarda dobre proizvođačke prakse koji su najmanje identični onima koji su utvrđeni u skladu s članom 93. stavom 2., te ako je dokazano da su u zemlji izvoznici sprovedena ispitivanja iz stava 6. ovog člana, odgovorna osoba može sastaviti izvještaj o kontroli iz stava 6. ovog člana bez sprovođenja potrebnih ispitivanja iz stava 7. ovog člana, osim ako nadležno tijelo države članice uvoza odluči drugačije.

#### *Član 98.*

#### **Potvrde za veterinarske lijekove**

1. Na zahtjev proizvođača ili izvoznika veterinarskih lijekova ili na zahtjev tijela treće zemlje uvoznice, nadležno tijelo ili Agencija potvrđuje sljedeće:
  - (a) da proizvođač ima dozvolu za proizvodnju;
  - (b) da proizvođač ima potvrdu o dobroj proizvođačkoj praksi iz člana 94.; ili
  - (c) da je datom veterinarskom lijeku izdata dozvola za stavljanje u promet u toj državi članici ili, u slučaju zahtjeva upućenog Agenciji, da mu je izdata dozvola za stavljanje u promet prema centralizovanom postupku.
2. Pri izdavanju tih potvrda nadležno tijelo ili Agencija, u zavisnosti od slučaja, uzima u obzir relevantne važeće administrativne dogovore u pogledu sadržaja i oblika takvih potvrda.

#### *POGLAVLJE VII.*

#### **SNABDIJEVANJE I PRIMJENA**

## Odjeljak 1.

### Promet na veliko

#### Član 99.

#### Dozvole za promet na veliko

1. Promet veterinarskih lijekova na veliko podliježe posjedovanju dozvole za promet na veliko.
2. Nosioci odobrenja za promet na veliko moraju imati sjedište u Uniji.
3. Dozvole za promet na veliko važe u cijeloj Uniji.
4. Države članice mogu odlučiti da snabdijevanje malim količina veterinarskih lijekova između dva prometnika na malo u istoj državi članici ne podliježu zahtjevu posjedovanja dozvole za promet na veliko.
5. Odstupajući od stava 1., od nosioca dozvole za proizvodnju ne zahtijeva se posjedovanje dozvole za promet na veliko kad je riječ o veterinarskim lijekovima koji su obuhvaćeni dozvolom za proizvodnju.
6. Komisija aktima za sprovođenje donosi mjere o dobroj distribucionoj praksi za veterinarske lijekove. Ti se akti za sprovođenje donose u skladu s postupkom ispitivanja iz člana 145. stava 2.

#### Član 100.

#### Podnošenje zahtjeva i postupak izdavanja dozvole za promet na veliko

1. Zahtjev za izdavanje dozvole za promet na veliko podnosi se nadležnom tijelu u državi članici u kojoj se nalaze prostor ili prostori distributera na veliko.
2. Podnosilac zahtjeva mora u zahtjevu dokazati da su ispunjeni sljedeći zahtjevi:
  - (a) podnosilac zahtjeva ima na raspolaganju tehnički kvalifikovano osoblje, a naročito barem jednu osobu koja je određena kao odgovorna osoba i koja ispunjava uslove predviđene nacionalnim pravom;
  - (b) podnosilac zahtjeva ima odgovarajući i dovoljno velik prostor koji ispunjava zahtjeve koje utvrđuje relevantna država članica u pogledu skladištenja veterinarskih lijekova i rukovanja takvim proizvodima;
  - (c) podnosilac zahtjeva ima plan kojim se garantuje efikasno sprovođenje svakog povlačenja iz prometa koje nalože nadležna tijela ili Komisija ili koje se sprovodi u saradnji s proizvođačem ili nosiocem dozvole za stavljanje u promet datog veterinarskog lijeka;
  - (d) podnosilac zahtjeva ima odgovarajući sistem vođenja evidencije kojim se obezbjeđuje ispunjavanje zahtjeva iz članka 101.;
  - (e) podnosilac zahtjeva ima izjavu kojom se potvrđuje da on ispunjava zahtjeve iz člana 101.
3. Države članice utvrđuju postupke za izdavanje, odbijanje, suspendovanje, ukidanje ili promjenu dozvole za promet na veliko.
4. Postupci iz stava 3. ne smiju trajati duže od 90 dana počevši, ako je primjenjivo, od datuma na koji je nadležno tijelo primilo zahtjev u skladu s nacionalnim pravom.

5. Nadležno tijelo:

- (a) obavještava podnosioca zahtjeva o ishodu procjene;
- (b) izdaje, odbija ili mijenja dozvolu za promet na veliko; i
- (c) unosi relevantne informacije o dozvoli u bazu podataka o proizvodnji i prometu na veliko iz člana 91.

#### *Član 101.*

##### **Obaveze distributera na veliko**

1. Distributer na veliko nabavlja veterinarske lijekove samo od nosioca dozvole za proizvodnju ili drugih nosioca dozvole za promet na veliko.
2. Distributer na veliko isporučuje veterinarske lijekove samo osobama kojima je dozvoljeno da obavljaju promet na malo u državi članici u skladu s članom 103. stavom 1., drugim distributerima veterinarskih lijekova na veliko te drugim osobama ili subjektima u skladu s nacionalnim pravom.
3. Nosilac dozvole za promet na veliko mora stalno imati na raspolaganju usluge najmanje jedne osobe odgovorne za promet na veliko.
4. Distributeri na veliko u okviru svojih odgovornosti obezbjeđuju odgovarajuće i neprekidno snabdijevanje veterinarskim lijekovima osobama koje su ovlaštene za njegovo snabdijevanje u skladu s članom 103. stavom 1. kako bi se pokrile zdravstvene potrebe životinja u relevantnoj državi članici.
5. Distributer na veliko mora poštovati dobru distribucionu praksu za veterinarske lijekove kako je navedeno u članu 99. stavu 6.
6. Distributeri na veliko odmah obavještavaju nadležno tijelo i, ako je primjenjivo, nosioca dozvole za stavljanje u promet o veterinarskim lijekovima koje prime ili koji su im ponuđeni, a za koje utvrde da su falsifikovani ili za koje se sumnja da su falsifikovani.
7. Distributer na veliko za svaku transakciju vodi detaljnu evidenciju barem o sljedećim informacijama:
  - (a) datumu transakcije;
  - (b) nazivu veterinarskog lijeka, uključujući, prema potrebi, farmaceutski oblik i jačinu;
  - (c) broju serije,
  - (d) roku važenja veterinarskog lijeka;
  - (e) primljenoj ili isporučenoj količini, uz podatke o veličini i broju pakovanja;
  - (f) nazivu ili nazivu kompanije i stalnoj adresi ili registrovanom sjedištu dobavljača ako je riječ o kupovini, ili primaoca ako je riječ o prodaji.
8. Najmanje jednom godišnje nosilac dozvole za promet na veliko sprovodi detaljnu reviziju zaliha te upoređuje evidentirane ulaze i izlaze veterinarskih lijekova sa veterinarskim lijekovima koji su trenutno na zalihi. Moraju se evidentirati sva utvrđena odstupanja. Ta je evidencija na raspolaganju nadležnim tijelima za inspekcijski pregled tokom perioda od pet godina.

#### *Član 102.*

##### **Paralelni promet veterinarskim lijekovima**

1. U svrhu paralelnog prometa veterinarskim lijekovima distributer na veliko obezbjeđuje da veterinarski lijekovi koje namjerava da pribavi iz neke države članice („država članica izvora”) i distribuira u drugu državu članicu („određišna država članica”) i veterinarski lijek koji je već odobren u određišnoj državi članici imaju zajedničko porijeklo. Smatra se da veterinarski lijekovi imaju zajedničko porijeklo ako ispunjavaju sve sljedeće uslove:

- (a) imaju isti kvalitativni i kvantitativni sastav aktivnih i pomoćnih supstanci;
  - (b) imaju isti farmaceutski oblik;
  - (c) imaju iste kliničke podatke i, ako je to primjenjivo, karencu; i
  - (d) proizveo ih je isti proizvođač ili proizvođač koji djeluje na osnovu licence prema istoj formuli.
2. Kad je riječ o veterinarskim lijekovima pribavljenim iz države članice izvora, poštuju se zahtjevi u pogledu obilježavanja i jezički zahtjevi određišne države članice.
3. Nadležna tijela utvrđuju administrativne postupke za paralelni promet veterinarskih lijekova i administrativne postupke za odobravanje zahtjeva za paralelni promet takvim proizvodima.
4. Nadležna tijela određišne države članice stavljaju na raspolaganje javnosti u bazi podataka o lijekovima, kako je navedeno u članu 55., popis veterinarskih lijekova koji su u paralelnom prometu u toj državi članici.
5. Distributer na veliko koji nije nosilac dozvole za stavljanje u promet obavještava nosioca dozvole za stavljanje u promet i nadležno tijelo države članice izvora o svojoj namjeri da stavljanja u paralelni promet veterinarskih lijekova u određišnoj državi članici.
6. Svaki distributer na veliko koji namjerava da stavi u paralelni promet veterinarske lijekove u određišnoj državi članici mora ispuniti barem sljedeće obaveze:
- (a) podnijeti izjavu nadležnom tijelu u određišnoj državi članici i preduzeti odgovarajuće mjere kako bi obezbijedio da će ga distributer na veliko u državi članici izvora obavještavati o svim problemima u vezi s farmakovigilancem;
  - (b) obavijestiti nosioca dozvole za stavljanje u promet u određišnoj državi članici o veterinarskom lijeku koji se nabavlja iz države članice izvora, a koji se namjerava staviti u promet u određišnoj državi članici, najmanje mjesec dana prije nego što nadležnom tijelu podnese zahtjev za paralelni promet tog veterinarskog lijeka;
  - (c) podnijeti pisanu izjavu nadležnom tijelu određišne države članice da je nosilac dozvole za stavljanje u promet u određišnoj državi članici obaviješten u skladu s tačkom (b), zajedno sa kopijom tog obavještenja;
  - (d) ne stavljati u promet veterinarski lijek koji je povučen iz prometa u državi članici izvora ili određišnoj državi članici zbog razloga povezanih sa kvalitetom, bezbjednošću i efikasnošću;
  - (e) evidentirati sumnju na neželjene događaje i o njima izvijestiti nosioca dozvole za stavljanje u promet veterinarskog lijeka koji je stavljen u paralelni promet.
7. Popisu iz stava 4. prilažu se sljedeće informacije za sve veterinarske lijekove:
- (a) naziv veterinarskih lijekova;
  - (b) aktivne supstance;
  - (c) farmaceutski oblici;

- (d) klasifikacija veterinarskih lijekova u određenoj državi članici;
  - (e) broj dozvole za stavljanje veterinarskih lijekova u promet u državi članici izvora;
  - (f) broj dozvole za stavljanje veterinarskih lijekova u promet u određenoj državi članici;
  - (g) naziv ili naziv kompanije i stalna adresa ili registrovano sjedište distributera na veliko u državi članici izvora i distributera na veliko u određenoj državi članici.
8. Ovaj se član ne primjenjuje na veterinarske lijekove odobrene prema centralizovanom postupku.

## Odjeljak 2 .

### Promet na malo

#### *Član 103.*

#### **Promet veterinarskih lijekova na malo i vođenje evidencije**

1. Pravila o prometu veterinarskih lijekova na malo određuju se nacionalnim pravom, osim ako je drugačije predviđeno ovom Regulativom.
2. Ne dovodeći u pitanje član 99. stav 4., prometnici veterinarskih lijekova na malo nabavljaju veterinarske lijekove samo od nosioca dozvole za promet veterinarskih lijekova na veliko.
3. Prometnici veterinarskih lijekova na malo za svaku transakciju veterinarskih lijekova za koju se u skladu s članom 34. zahtijeva veterinarski recept vode detaljnu evidenciju o sljedećim informacijama:
  - (a) datumu transakcije;
  - (b) nazivu veterinarskog lijeka, uključujući, prema potrebi, farmaceutski oblik i jačinu;
  - (c) broju serije,
  - (d) primljenoj ili isporučenoj količini;
  - (e) nazivu ili nazivu kompanije i stalnoj adresi ili registrovanom sjedištu dobavljača ako je riječ o kupovini ili primaoca ako je riječ o prodaji.
  - (f) imenima i podacima za kontakt veterinara koji je izdao recept i, ako je potrebno, kopiji veterinarskog recepta;
  - (g) broju dozvole za stavljanje u promet.
4. Države članice mogu, ako smatraju da je to potrebno, zahtijevati da prometnici na malo vode detaljnu evidenciju o svim transakcijama veterinarskih lijekova koji se ne izdaju na veterinarski recept.
5. Najmanje jednom godišnje prometnik na malo sprovodi detaljnu reviziju zaliha te upoređuje evidentirane ulaze i izlaze veterinarskih lijekova s veterinarskim lijekovima koji su trenutno na zalihi. Moraju se evidentirati sva utvrđena odstupanja. Rezultati detaljne revizije i evidencija iz stava 3. ovog člana na raspolaganju su nadležnim tijelima za inspekcijski pregled, u skladu s članom 123., tokom perioda od pet godina.
6. Države članice mogu odrediti uslove, opravdane razlozima zaštite javnog zdravlja i zdravlja životinja ili životne sredine, za promet veterinarskih lijekova na malo na njihovom državnom području pod uslovom da su ti uslovi u skladu s pravom Unije, da su proporcionalni i nediskriminirajući.



## Član 104.

### Promet veterinarskih lijekova na malo na daljinu

1. Osobe kojima je dozvoljeno obavljati snabdijevanje veterinarskim lijekovima u skladu s članom 103. stavkom 1. ove Regulative mogu nuditi veterinarske lijekove putem usluga informacionog društva u smislu Direktive (EU) 2015/1535 Evropskog parlamenta i Savjeta<sup>7</sup> fizičkim i pravnim osobama sa sjedištem u Uniji, pod uslovom da se ti veterinarski lijekovi ne izdaju na veterinarski recept u skladu s članom 34. ove Regulative i da su u skladu s ovom Regulativom i primjenjivim pravom države članice u kojoj se proizvodi prodaju na malo.

2. Odstupajući od stava 1. ovog člana, države članice mogu osobama kojima je dozvoljeno obavljati snabdijevanje veterinarskim lijekovima u skladu s članom 103. stavom 1. dozvoliti da nude veterinarske lijekove koji se izdaju na veterinarski recept u skladu s članom 34. putem usluga informacionog društva, pod uslovom da je ta država članica uvela sigurni sistem za ta snabdijevanja. Takva dozvola izdaje se samo osobama sa sjedištem na njihovom državnom području, a snabdijevanje se odvija samo na državnom području te države članice.

3. Država članica iz stava 2. obezbjeđuje da postoje prilagođene mjere kako bi se zagarantovalo da se zahtjevi koji se odnose na veterinarski recept poštuju u pogledu snabdijevanja putem usluga informacionog društva i obavještava Komisiju i druge države članice ako primjenjuje odstupanja iz stava 2. te, prema potrebi, saraduje s Komisijom i drugim državama članicama kako bi se izbjegle sve neželjene posljedice takvog snabdijevanja. Države članice utvrđuju pravila o odgovarajućim sankcijama kako bi obezbijedile poštovanje donesenih nacionalnih pravila, uključujući pravila o povlačenju takvih dozvola.

4. Osobe i aktivnosti iz stava 1. i 2. ovog člana podliježu kontrolama iz člana 123. od strane nadležnih tijela države članice u kojoj prometnik na malo ima sjedište

5. Uz zahtjeve u pogledu informacija koji su utvrđeni u članu 6. Direktive 2000/31/EZ Evropskog parlamenta i Savjeta<sup>8</sup>, prometnici na malo koji nude veterinarske lijekove putem usluga informacionog društva moraju pružiti barem sljedeće informacije:

- (a) podatke za kontakt nadležnog tijela države članice u kojoj prometnik na malo koji nudi veterinarske lijekove ima sjedište;
- (b) link za na internet stranicu države članice sjedišta, uspostavljene u skladu sa stavom 8. ovog člana;
- (c) zajednički logotip izrađen u skladu sa stavom 6. ovog člana, koji je jasno istaknut na svakoj internet koje se odnose na nuđenje veterinarskih lijekova na prodaju na daljinu i koje sadrže link na unos promotnika na malo u popis promotnika na malo sa dozvolom iz stava 8. tačke (c) ovog člana.

6. Komisija uspostavlja zajednički logotip u skladu s članom 7., prepoznatljiv u cijeloj Uniji, koji omogućuje identifikaciju države članice u kojoj osoba koja nudi veterinarske lijekove na prodaju na daljinu ima sjedište. Logotip mora biti jasno istaknut na internet stranicama putem kojih se veterinarski lijekovi nude na prodaju na daljinu.

7. Komisija aktima za sprovođenje donosi dizajn zajedničkog logotipa iz stava 6. ovog člana. Ti se

<sup>7</sup> Direktiva (EU) 2015/1535 Evropskog parlamenta i Savjeta od 9. septembra 2015. o utvrđivanju postupka pružanja informacija u području tehničkih propisa i pravila o uslugama informacionog društva (SL L 241, 17.9.2015., str. 1.).

<sup>8</sup> Direktiva 2000/31/EZ Evropskog parlamenta i Savjeta od 8. juna 2000. o određenim pravnim aspektima usluga informacionog društva na unutrašnjem tržištu, posebno elektronskog prometa (Direktiva o elektronskom prometu) (SL L 178, 17.7.2000., str. 1.).

akti za sprovođenje donose u skladu s postupkom ispitivanja iz člana 145. stava 2.

8. Svaka država članica uspostavlja internet stranice koje se odnose na prodaju veterinarskih lijekova na daljinu i koje pružaju barem sljedeće informacije:

- (a) informacije o njenom nacionalnom pravu koje se primjenjuje na nuđenje veterinarskih lijekova na prodaju na daljinu putem usluga informacionog društva, u skladu sa stavovima 1. i 2., uključujući informacije o činjenici da među državama članicama mogu postojati razlike u klasifikaciji snabdijevanja veterinarskim lijekovima;
- (b) informacije o zajedničkom logotipu;
- (c) popis prometnika na malo sa sjedištemu državi članici kojima je dozvoljeno da nude veterinarske lijekove na prodaju na daljinu putem usluga informacionog društva u skladu sa stavovima 1. i 2. te adrese internet stranica tih prometnika na malo.

9. Agencija uspostavlja internet stranice koje sadrže informacije o zajedničkom logotipu. Na internet stranicama Agencije izričito se navodi da internet stranice država članica sadrže informacije o osobama kojima je dozvoljeno da nude veterinarske lijekove na prodaju na daljinu putem usluga informacionog društva u relevantnoj državi članici.

10. Države članice mogu odrediti uslove, opravdane razlozima zaštite javnog zdravlja, za promet na malo, na njihovom državnom području, veterinarskim lijekovima koji se nude na prodaju na daljinu putem usluga informacionog društva.

11. Internet stranice koje su uspostavile države članice sadrže poveznicu na internet stranice Agencije, uspostavljene u skladu sa stavom 9.

## Član 105.

### Veterinarski recepti

1. Veterinarski recept za antimikrobni proizvod za metafilaksu izdaje se tek nakon što veterinar dijagnostifikuje zaraznu bolest.
2. Veterinar mora biti u stanju da obrazloži izdavanje recepta za antimikrobne proizvode, posebno ako se izdaje za metafilaksu ili profilaksu.
3. Veterinarski recept izdaje se tek nakon što veterinar obavi klinički pregled ili drugu odgovarajuću procjenu zdravstvenog stanja životinje ili grupe životinja.
4. Odstupajući od člana 4. tačke 33. i stava 3. ovog člana, država članica može dopustiti da veterinarski recept izdaje stručna osoba koja nije veterinar, a koja je za to odgovorna u skladu s nacionalnim pravom primjenjivim u trenutku stupanja na snagu ove Regulative. Takvi recepti valjani su samo u toj državi članici i ne obuhvataju recepte za antimikrobne proizvode i bilo koje druge veterinarske lijekove za koje je potrebna dijagnoza veterinara.

Na veterinarske recepte koje izdaje stručna osoba koja nije veterinar primjenjuju se, *mutatis mutandis*, stavovi 5., 6., 8., 9. i 11. ovog člana.

5. Veterinarski recept sadrži najmanje sljedeće elemente:
  - (a) identifikaciju životinje ili grupe životinja koja se liječi;
  - (b) puno ime i podatke za kontakt vlasnika ili držaoca životinje;
  - (c) datum izdavanja;

- (d) puno ime i podatke za kontakt veterinaru, uključujući, ako postoji, broj dozvole veterinaru;
- (e) potpis ili identičan elektronski oblik identifikacije veterinaru;
- (f) naziv propisanog proizvoda, uključujući aktivne supstance koje sadrži;
- (g) farmaceutski oblik i jačinu;
- (h) propisanu količinu ili broj pakovanja, uključujući veličinu pakovanja;
- (i) režim doziranja;
- (j) za životinjske vrste koje se koriste za proizvodnju hrane, karenca, čak i ako je ona nula;
- (k) sva upozorenja potrebna kako bi se obezbijedila pravilna primjena između ostalog, ako je to relevantno, kako bi se obezbijedila razumna primjena antimikrobika;
- (l) ako se proizvod propisuje u skladu s članovima 112., 113. i 114., izjavu o tome;
- (m) ako se proizvod propisuje u skladu s članom 107. stavovima 3. i 4., izjavu o tome;

6. Propisana količina proizvoda ograničava se na količinu potrebnu za dato liječenje ili terapiju. Antimikrobni proizvodi za metafilaksu ili profilaksu propisuju se samo na ograničeno trajanje kojim se obuhvata rizični period.

7. Veterinarski recepti izdati u skladu sa stavom 3. priznaju se u cijeloj Uniji.

8. Komisija može aktima za sprovođenje utvrditi standardni obrazac za zahtjeve iz stava 5. ovog člana. Taj standardni obrazac dostupan je i u elektronskom obliku. Ti se akti za sprovođenje donose u skladu s postupkom ispitivanja iz člana 145. stava 2.

9. Propisani proizvod isporučuje se u skladu s primjenjivim nacionalnim pravom.

10. Veterinarski recept za antimikrobne proizvode važi pet dana od datuma njegovog izdavanja.

11. Uz zahtjeve navedene u ovom članu države članice mogu utvrditi pravila za veterinare o vođenju evidencije pri izdavanju veterinarskih recepata.

12. Ne dovodeći u pitanje član 34., veterinarski lijek koji je u skladu s tim članom klasifikovan u grupu onih koji se izdaju na veterinarski recept veterinar može lično primijeniti i bez veterinarskog recepta, osim ako je primjenjivim nacionalnim pravom drugačije predviđeno. Veterinar vodi evidenciju o takvoj osobnoj primjeni bez recepta u skladu s primjenjivim nacionalnim pravom.

### Odjeljak 3

#### **Primjena**

#### *Član 106.*

#### **Primjena proizvoda**

1. Veterinarski lijekovi primjenjuju se u skladu s uslovima dozvole za stavljanje u promet.
2. Primjenom veterinarskih lijekova u skladu s ovim odjeljkom ne dovode se u pitanje članovi 46. i 47. Regulative (EU) 2016/429.
3. Države članice mogu utvrditi sve postupke koje smatraju potrebnim za sprovođenje člana od 110. do 114. i člana 116.

4. Države članice mogu, ako je to propisno opravdano, odlučiti da određeni veterinarski lijek smije primjenjivati samo veterinar.

5. Inaktivirani imunološki veterinarski lijekovi iz člana 2. stava 3. primjenjuju se na tamo navedenim životinjama samo u izuzetnim okolnostima, u skladu s veterinarskim receptom, i ako za ciljnu životinjsku vrstu i indikaciju nije odobren neki imunološki veterinarski lijek.

6. Komisija donosi delegirane akte u skladu s članom 147. radi dopune ovog člana, prema potrebi, kojima se uspostavljaju pravila o odgovarajućim mjerama za osiguranje efikasne i bezbjedne primjene veterinarskih lijekova koji su odobreni i propisani za oralnu primjenu drugim putevima različitim od ljejkovite hrane za životinje, npr. za miješanje vode za piće s veterinarskim lijekom ili ručno miješanje veterinarskog lijeka u hranu za životinje koje držaoci životinja potom daju životinjama koje se koriste za proizvodnju hrane. Komisija pri donošenju tih delegiranih akata uzima u obzir naučno mišljenje Agencije.

### *Član 107.*

#### **Primjena antimikrobnih proizvoda**

1. Antimikrobni proizvodi ne smiju se primjenjivati rutinski niti kao nadoknada za lošu higijenu, neadekvatan uzgoj ili nedostatak brige, ili kao nadoknada za loše vođenje poljoprivrednog gazdinstva.

2. Antimikrobni proizvodi ne smiju se primjenjivati na životinjama radi podsticanja rasta ni radi povećanja prinosa.

3. Antimikrobni proizvodi ne smiju se primjenjivati za profilaksu, osim u izuzetnim slučajevima u kojima se primjenjuju na pojedinačne životinje ili na ograničeni broj životinja, kada je rizik od infekcije ili zarazne bolesti veoma visok, a posljedice vjerovatno ozbiljne.

U takvim slučajevima primjena antibiotičkih proizvoda za profilaksu ograničava se isključivo na pojedinačnu životinju, u skladu s uslovima utvrđenim u prvom podstavu.

4. Antimikrobni proizvodi smiju se primjenjivati za metafilaksu samo kada je rizik od širenja infekcije ili zarazne bolesti unutar grupe životinja velik i ako nema odgovarajuće alternative. Države članice mogu dati smjernice u pogledu takvih odgovarajućih alternativa i pružaju aktivnu podršku razvoju i primjeni smjernica kojima se unapređuje razumijevanje faktora rizika povezanih s metafilaksom i koje uključuju kriterijume za primjenu metafilakse.

5. Proizvodi koji sadrže određene antimikrobike, navedene u članu 37. stavu 5., ne primjenjuju se u skladu sa članovima 112., 113. i 114.

6. Komisija može aktima za sprovođenje, uzimajući u obzir naučno mišljenje Agencije, utvrditi popis antimikrobika koji se:

(a) ne primjenjuju u skladu s članovima 112., 113. i 114.; ili

(b) primjenjuju u skladu s članovima 112., 113. i 114. samo pod određenim uslovima.

Pri donošenju tih akata za sprovođenje Komisija uzima u obzir sljedeće kriterijume:

(a) rizik za zdravlje životinja ili za javno zdravlje ako se antimikrobik primjenjuje u skladu s članovima 112., 113. i 114.;

(b) rizik za zdravlje životinja ili za javno zdravlje u slučaju razvoja antimikrobne rezistencije;

(c) dostupnost drugih načina liječenja životinja;

- (d) dostupnost drugih antimikrobnih liječenja za ljude;
- (e) posljedice za akvakulturu i poljoprivredu ako se oboljela životinja ne liječi.

Ti se akti za sprovođenje donose u skladu s postupkom ispitivanja iz člana 145. stava 2.

7. Država članica može dodatno ograničiti ili zabraniti primjenu određenih antimikrobika na životinjama na svojem državnom području ako je primjena tih antimikrobika u suprotnosti sa sprovođenjem nacionalne politike o razumnoj primjeni antimikrobika.
8. Mjere koje države članice donesu na osnovu stava 7. moraju biti proporcionalne i opravdane.
9. Države članice obavještavaju Komisiju o svim mjerama donesenim na osnovu stava 7.

#### *Član 108.*

##### **Evidencija koju vode vlasnici ili držaoci životinja koje se koriste za proizvodnju hrane**

1. Vlasnici ili, ako životinje ne drže vlasnici, držaoci životinja koje se koriste za proizvodnju hrane vode evidenciju o proizvodima koje primjenjuju i, ako je to primjenjivo, čuvaju kopiju veterinarskog recepta.
2. Evidencija iz stava 1. uključuje:
  - (a) datum prve primjene proizvoda na životinjama;
  - (b) naziv proizvoda;
  - (c) primijenjenu količinu proizvoda;
  - (d) naziv ili naziv kompanije i stalnu adresu ili registrovano sjedište dobavljača;
  - (e) dokaz o nabavci proizvoda koje primjenjuju;
  - (f) identifikaciju životinje ili grupe životinja koja se liječi;
  - (g) ime i podatke za kontakt veterinara koji je izdao recept, ako je to primjenjivo;
  - (h) karencu, čak i ako je ona nula;
  - (i) trajanje liječenja.
3. Ako su informacije koje treba evidentirati u skladu sa stavom 2. ovog člana već dostupne u kopiji veterinarskog recepta, u evidenciji koja se vodi na poljoprivrednom gazdinstvu ili, za kopitare, u identifikacionom dokumentu koji se izdaje jednom tokom života iz člana 8. stava 4., nije ih potrebno zasebno evidentirati.
4. Države članice mogu utvrditi dodatne zahtjeve u pogledu evidencija koje vode vlasnici ili držaoci životinja koje se koriste za proizvodnju hrane.
5. Informacije iz te evidencije na raspolaganju su nadležnim tijelima za inspekcijske preglede u skladu s članom 123. u periodu od najmanje pet godina.

#### *Član 109.*

##### **Obaveze u pogledu vođenja evidencije za kopitare**

1. Komisija donosi delegirane akte u skladu s članom 147. radi dopune ove Regulative u pogledu sadržaja i oblika informacija potrebnih za primjenu člana 112. stava 4. i člana 115. stava 5., a koji trebaju biti sadržani u identifikacionom dokumentu koji se izdaje jedanput tokom života iz člana 8. stava 4.
2. Komisija aktima za sprovođenje utvrđuje standardne obrasce za unos informacija potrebnih za primjenu člana 112. stava 4. i člana 115. stava 5., a koji trebaju biti sadržani u identifikacionom dokumentu koji se izdaje jednom tokom života iz člana 8. stava 4. Ti se akti za sprovođenje donose u skladu s postupkom ispitivanja iz člana 145. stava 2.

### *Član 110.*

#### **Primjena imunoloških veterinarskih lijekova**

1. Nadležna tijela mogu, u skladu s primjenjivim nacionalnim pravom, zabraniti proizvodnju, uvoz, distribuciju, posjedovanje, prodaju, snabdijevanje ili primjenu imunoloških veterinarskih lijekova na svojem državnom području ili dijelu tog područja ako je ispunjen barem jedan od sljedećih uslova:
  - (a) primjena proizvoda na životinjama može ugroziti sprovođenje nacionalnog programa za dijagnostifikovanje, suzbijanje ili iskorjenjivanje bolesti životinja;
  - (b) primjena proizvoda na životinjama može uzrokovati teškoće u utvrđivanju nepostojanja bolesti kod živih životinja ili kontaminacije hrane ili drugih proizvoda dobijenih od liječenih životinja;
  - (c) sojevi uzročnika bolesti za koje je proizvod namijenjen kako bi se razvila imunost uglavnom, u smislu geografske rasprostranjenosti, nijesu prisutni na datom državnom području.
2. Odstupajući od člana 106. stava 1. ove Regulative i u nedostatku veterinarskog lijeka kako je navedeno u članu 116. ove Regulative, u slučaju izbivanja neke od bolesti s popisa kako je navedeno u članu 5. Regulative (EU) 2016/429 ili emergentne bolesti kako je navedeno u članu 6. te Regulative, nadležno tijelo može dopustiti primjenu imunološkog veterinarskog lijeka koji nije odobren unutar Unije.
3. Odstupajući od člana 106. stava 1. ove Regulative, ako je imunološki veterinarski lijek bio odobren, ali više nije dostupan unutar Unije za bolest koja nije navedena u članu 5. ili 6. Regulative (EU) 2016/429, ali koja je već prisutna u Uniji, nadležno tijelo može, u interesu zdravlja i dobrobiti životinja te javnog zdravlja, od slučaja do slučaja dozvoliti primjenu imunološkog veterinarskog lijeka koji nije odobren unutar Unije.
4. Nadležno tijelo bez odlaganja obavještava Komisiju o primjeni stava 1., 2. i 3. te o uslovima koji su određeni za sprovođenje tih stava.
5. Ako se životinja treba izvesti u treću zemlju i stoga u toj trećoj zemlji podliježe posebnim obavezujućim zdravstvenim pravilima, nadležno tijelo može dopustiti primjenu, samo za datu životinju, imunološkog veterinarskog lijeka koji nije obuhvaćen dozvolom za stavljanje u promet u relevantnoj državi članici, ali je njegova primjena dozvoljena u trećoj zemlji u koju se ta životinja treba izvesti.

### *Član 111.*

#### **Primjena veterinarskih lijekova od strane veterinara koji pružaju usluge u drugim državama članicama**

1. Veterinaru koji pruža usluge u državi članici koja nije ona u kojoj veterinar ima sjedište („država članica domaćin”) dozvoljeno je posjedovati veterinarske lijekove koji nijesu odobreni u državi članici domaćinu i primjenjivati ih na životinjama ili grupama životinjama koje veterinar liječi u potrebnoj količini koja ne premašuje količinu koja je potrebna za liječenje koje je propisao veterinar, ako su ispunjeni sljedeći uslovi:
  - (a) dozvole za stavljanje u promet veterinarskog lijeka koji treba primijeniti na životinjama izdala su

nadležna tijela države članice u kojoj veterinar ima sjedište ili Komisija;

- (b) date veterinarske lijekove veterinar prevozi u njihovom originalnom pakovanju;
  - (c) veterinar postupa u skladu s dobrom veterinarskom praksom koja se primjenjuje u državi članici domaćinu;
  - (d) veterinar određuje karencu navedenu na obilježavanju ili uputstvu za lijek veterinarskog lijeka koji se primjenjuje;
  - (e) veterinar vlasniku ili držaocu životinja koje liječi u državi članici domaćinu ne prodaje veterinarske lijekove, osim ako je to dozvoljeno pravilima države članice domaćina.
2. Stav 1. ne primjenjuje se na imunološke veterinarske lijekove, osim u slučaju toksina i seruma.

#### Član 112.

##### **Primjena proizvoda odnosno lijekova van uslova dozvole za stavljanje u promet na životinjskim vrstama koje se ne koriste za proizvodnju hrane**

1. Odstupajući od člana 106. stava 1., ako u državi članici ne postoji odobreni veterinarski lijek za indicaciju povezanu sa životinjskom vrstom koja se ne koristi za proizvodnju hrane, nadležni veterinar može na direktnu ličnu odgovornost, a posebno da bi se izbjeglo nanošenje neprihvatljive patnje, izuzetno liječiti date životinje sljedećim proizvodom, odnosno lijekom:
- (a) Veterinarskim lijekom koji je u relevantnoj državi članici ili u drugoj državi članici odobren u skladu s ovom Regulativom za primjenu na istoj vrsti ili na drugoj životinjskoj vrsti za istu indicaciju ili drugu indicaciju;
  - (b) ako ne postoji veterinarski lijek kako je naveden u tački (a) ovog stava, lijekom za humanu upotrebu koji je odobren u skladu s Direktivom 2001/83/EZ ili Regulativom (EZ) br. 726/2004;
  - (c) ako ne postoji proizvod odnosno lijek kako je naveden u tački (a) ili (b) ovog stava, veterinarskim lijekom pripremljenim *ex tempore* u skladu sa uslovima veterinarskog recepta.
2. Osim u pogledu imunoloških veterinarskih lijekova, ako nije dostupan proizvod odnosno lijek kako je naveden u stavu 1., nadležni veterinar može na direktnu ličnu odgovornost, a posebno da bi se izbjeglo nanošenje neprihvatljive patnje, izuzetno liječiti životinju koja se ne koristi za proizvodnju hrane veterinarskim lijekom odobrenim u trećoj zemlji za istu životinjsku vrstu i istu indicaciju.
3. Veterinar može taj proizvod odnosno lijek primijeniti lično ili dopustiti da to učini druga osoba na njegovu odgovornost, u skladu s nacionalnim odredbama.
4. Ovaj član primjenjuje se i u slučaju kada veterinar liječi životinju vrste kopitara, pod uslovom da je u identifikacionom dokumentu koji se izdaje jednom tokom života iz člana 8. stava 4. navedeno da nije namijenjena klanju za prehranu ljudi.
5. Ovaj član primjenjuje se i kada odobreni veterinarski lijek nije dostupan u relevantnoj državi članici.

#### Član 113.

##### **Primjena proizvoda odnosno lijekova van uslova dozvole za stavljanje u promet na kopnenim životinjskim vrstama koje se koriste za proizvodnju hrane**

1. Odstupajući od člana 106. stava 1., ako u državi članici ne postoji odobreni veterinarski lijek za indicaciju povezanu s kopnenom životinjskom vrstom koja se koristi za proizvodnju hrane, nadležni veterinar može na direktnu ličnu odgovornost, a posebno da bi se izbjeglo nanošenje neprihvatljive patnje, izuzetno liječiti date životinje sljedećim proizvodom odnosno lijekom:
- (a) Veterinarskim lijekom koji je u relevantnoj državi članici ili u drugoj državi članici odobren u skladu s ovom Regulativom za primjenu na istoj ili na drugoj kopnenoj životinjskoj vrsti koja se koristi za proizvodnju hrane, za istu indicaciju ili drugu indicaciju;
  - (b) ako ne postoji veterinarski lijek kako je navedeno u tački (a) ovog stava, veterinarskim lijekom koji je odobren u skladu s ovom Regulativom u relevantnoj državi članici za primjenu na životinjskoj vrsti

koja se ne koristi za proizvodnju hrane, za istu indikaciju;

(c) ako ne postoji veterinarski lijek kako je naveden u tački (a) ili (b) ovog stava, lijekom za humanu upotrebu koji je odobren u skladu s Direktivom 2001/83/EZ ili Regulativom (EZ) br. 726/2004; ili

(d) ako ne postoji proizvod odnosno lijek kako je navedeno u tački (a), (b) ili (c) ovog stava, veterinarskim lijekom pripremljenim *ex tempore* u skladu s uslovima veterinarskog recepta.

2. Osim u pogledu imunoloških veterinarskih lijekova, ako nije dostupan proizvod odnosno lijek kako je navedeno u stavu 1., nadležni veterinar može na direktnu ličnu odgovornost, a posebno da bi se izbjeglo nanošenje neprihvatljive patnje životinji, izuzetno liječiti kopnene životinje koje se koriste za proizvodnju hrane veterinarskim lijekom odobrenim u trećoj zemlji za istu životinjsku vrstu i istu indikaciju.

3. Veterinar može taj proizvod odnosno lijek primijeniti lično ili dozvoliti da to učini druga osoba na njegovu odgovornost, u skladu s nacionalnim odredbama.

4. Farmakološki aktivne supstance u proizvodu odnosno lijeku koji se primjenjuje u skladu sa stavovima 1. i 2. ovog člana dozvoljene su u skladu s Regulativom (EZ) br. 470/2009 i svim aktima donesenima na osnovu te Regulative.

5. Ovaj član primjenjuje se i kada odobreni veterinarski lijek nije dostupan u relevantnoj državi članici.

#### Član 114.

#### **Primjena proizvoda odnosno lijekova na akvatičnim vrstama koje se koriste za proizvodnju hrane**

1. Odstupajući od člana 106. stava 1., ako u državi članici ne postoji odobreni veterinarski lijek za indikaciju povezanu s akvatičnom vrstom koja se koristi za proizvodnju hrane, nadležni veterinar može na direktnu ličnu odgovornost, a posebno da bi se izbjeglo nanošenje neprihvatljive patnje, liječiti date životinje sljedećim proizvodom odnosno lijekom:

(a) Veterinarskim lijekom koji je u relevantnoj državi članici ili u drugoj državi članici odobren u skladu s ovom Regulativom za primjenu na istoj ili na drugoj akvatičnoj vrsti koja se koristi za proizvodnju hrane, za istu indikaciju ili drugu indikaciju;

(b) ako ne postoji veterinarski lijek kako je naveden u tački (a) ovog stava, veterinarskim lijekom koji je u relevantnoj državi članici ili u drugoj državi članici odobren u skladu s ovom Regulativom za primjenu na kopnenoj vrsti koja se koristi za proizvodnju hrane i koji sadrži supstance s popisa utvrđenog u skladu sa stavom 3.;

(c) ako ne postoji veterinarski lijek kako je naveden u tački (a) ili (b) ovog stava, lijekom za humanu upotrebu koji je odobren u skladu s Direktivom 2001/83/EZ ili Regulativom (EZ) br. 726/2004 i koji sadrži supstancu s popisa utvrđenog u skladu sa stavom 3. ovog člana; ili

(d) ako ne postoji proizvod odnosno lijek kako je naveden u tački (a), (b) ili (c) ovog stava, veterinarskim lijekom pripremljenim *ex tempore* u skladu s uslovima veterinarskog recepta.

2. Odstupajući od stava 1. točaka (b) i (c), i dok se ne utvrdi popis iz stava 3., nadležni veterinar može na direktnu ličnu odgovornost, a posebno da bi se izbjeglo nanošenje neprihvatljive patnje, izuzetno liječiti akvatične vrste koje se koriste za proizvodnju hrane na određenom gazdinstvu sljedećim proizvodom odnosno lijekom:

(a) Veterinarskim lijekom koji je u relevantnoj državi članici ili drugoj državi članici odobren u skladu s ovom Regulativom za primjenu na kopnenoj životinjskoj vrsti koja se koristi za proizvodnju hrane;



(b) ako ne postoji veterinarski lijek kako je navedeno u tački (a) ovog stava, lijekom za humanu upotrebu koji je odobren u skladu s Direktivom 2001/83/EZ ili Regulativom (EZ) br. 726/2004.

3. Komisija aktima za sprovođenje, najkasnije pet godina od 28. januara 2022., utvrđuje popis supstanci koje se koriste u veterinarskim lijekovima odobrenim u Uniji za primjenu na kopnenim životinjskim vrstama koje se koriste za proizvodnju hrane ili supstance koje su sadržane u lijeku za humanu upotrebu koji je odobren u skladu s Direktivom 2001/83/EZ ili Regulativom (EZ) br. 726/2004, a koji se u skladu sa stavom 1. ovog člana mogu primjenjivati na akvatičnim vrstama koje se koriste za proizvodnju hrane. Ti se akti za sprovođenje donose u skladu s postupkom ispitivanja iz člana 145. stava 2.

Pri donošenju tih akata za sprovođenje Komisija uzima u obzir sljedeće kriterijume:

(a) rizike za životnu sredinu ako se akvatične vrste koje se koriste za proizvodnju hrane liječe tim supstancama;

(b) uticaj na zdravlje životinja i javno zdravlje ako se oboljele akvatične vrste koje se koriste za proizvodnju hrane ne mogu liječiti antimikrobikom s popisa u skladu s članom 107. stavom 6.;

(c) dostupnost ili nedostatak drugih proizvoda, načina liječenja ili mjera za sprečavanje ili liječenje oboljenja ili određenih indikacija kod akvatičnih vrsta koje se koriste za proizvodnju hrane.

4. Osim u pogledu imunoloških veterinarskih lijekova, ako nije dostupan proizvod odnosno lijek kako je navedeno u stavovima 1. i 2., nadležni veterinar može na direktnu ličnu odgovornost, a posebno da bi se izbjeglo nanošenje neprihvatljive patnje, izuzetno liječiti akvatične vrste životinja koje se koriste za proizvodnju hrane veterinarskim lijekom odobrenim u trećoj zemlji za istu vrstu životinja i istu indikaciju.

5. Veterinar može taj proizvod odnosno lijek primijeniti lično ili dozvoliti da to učini druga osoba na njegovu odgovornost, u skladu s nacionalnim odredbama.

6. Farmakološki aktivne supstance u proizvodu odnosno lijeku koji se primjenjuje u skladu sa stavcima 1., 2. i 4. ovog člana dozvoljene su u skladu s Regulativom (EZ) br. 470/2009 i svim aktima donesenima na osnovu te Regulative.

7. Ovaj član primjenjuje se i kada odobreni veterinarski lijek nije dostupan u relevantnoj državi članici.

#### *Član 115.*

#### **Karenca za proizvode koji se primjenjuju van uslova dozvole za stavljanje u promet na životinjskim vrstama koje se koriste za proizvodnju hrane**

1. Za potrebe člana 113. i 114., osim ako je za primijenjeni proizvod karenca za predmetnu životinjsku vrstu predviđena u sažetku karakteristika lijeka, karencu određuje veterinar u skladu sa sljedećim kriterijumima:

(a) za meso i jestive iznutrice sisavaca, peradi i divljih ptica iz uzgoja koji se koriste za proizvodnju hrane karenca ne smije biti kraća od:

i. najduže karence koja je u njegovom sažetku karakteristika lijeka predviđena za meso i jestive iznutrice, pomnožene s faktorom 1,5;

ii. 28 dana ako proizvod nije odobren za primjenu na životinjama koje se koriste za proizvodnju hrane;

iii. jednog dana ako proizvod ima karencu od nula, a primjenjuje se na drugu porodicu životinja od ciljane vrste za koju je odobren;

(b) za mlijeko životinja koje se koriste za proizvodnju mlijeka za prehranu ljudi karenca ne smije biti kraća od:

- i. najduže karence za mlijeko koja je u sažetku karakteristika lijeka predviđena za bilo koju životinjsku vrstu, pomnožene s faktorom 1,5;
    - ii. sedam dana ako proizvod nije odobren za primjenu na životinjama koje se koriste za proizvodnju mlijeka za prehranu ljudi;
    - iii. jednog dana ako proizvod ima karencu od nula;
  - (c) za jaja životinja koje se koriste za proizvodnju jaja za prehranu ljudi karenca ne smije biti kraća od:
    - i. najduže karence za jaja koja je u sažetku karakteristika lijeka predviđena za bilo koju životinjsku vrstu, pomnožene s faktorom 1,5;
    - ii. deset dana ako proizvod nije odobren za primjenu na životinjama koje se koriste za proizvodnju jaja za prehranu ljudi;
  - (d) za akvatične vrste koje se koriste za proizvodnju mesa za prehranu ljudi karenca ne smije biti kraća od:
    - i. najduže karence koja je u sažetku karakteristika lijeka navedena za bilo koju akvatičnu vrstu, pomnožene s faktorom 1,5 i izražene u stepen-danima;
    - ii. ako je proizvod odobren za kopnene životinjske vrste koje se koriste za proizvodnju hrane, najduže karence koja je u sažetku karakteristika navedena za bilo koju životinjsku vrstu koja se koristi za proizvodnju hrane, pomnožene s faktorom 50 i izražene u stepen-danima, ali ne duže od 500 stepen-dana;
    - iii. 500 stepen-dana ako proizvod nije odobren za primjenu na životinjskim vrstama koje se koriste za proizvodnju hrane;
    - iv. 25 stepen-dana ako je najduža karenca za bilo koju životinjsku vrstu jednaka nula.
2. Ako pri izračunu karence u skladu sa stavom 1. tačkom (a) podtačkom i., tačkom (b) podtačkom i., tačkom (c) podtačkom i. te tačkom (d) podtačkama i. i ii. rezultat ne bude cijeli broj dana, karenca se zaokružuje na najbliži cijeli broj dana.
3. Komisija donosi delegirane akte u skladu s članom 147. radi izmjene ovog člana izmjenom pravila utvrđenih u njegovim stavovima 1. i 4. u svjetlu novih naučnih dokaza.
4. Za pčele veterinar određuje odgovarajuću karencu od slučaja do slučaja, procjenjujući specifično stanje pojedine košnice ili košnica, a posebno rizik od rezidua u medu ili drugim prehranbenim proizvodima koji se vade iz košnica i namijenjeni su prehrani ljudi.
5. Odstupajući od člana 113. stava 1. i 4., Komisija aktima za sprovođenje utvrđuje popis supstanci koje su ključne za liječenje vrste kopitara ili koje donose dodatnu kliničku korist u poređenju s drugim dostupnim mogućnostima liječenja vrste kopitara i za koje karenca za vrstu kopitara iznosi šest mjeseci. Ti se akti za sprovođenje donose u skladu s postupkom ispitivanja iz člana 145. stava 2.

#### *Član 116.*

#### **Zdravstvena situacija**

Odstupajući od člana 106. stava 1., nadležno tijelo može na svojem državnom području dopustiti primjenu veterinarskih lijekova koji nijesu odobreni u toj državi članici ako to zahtijeva situacija u pogledu zdravlja životinja ili javnog zdravlja, te ako je stavljanje u promet tih veterinarskih lijekova odobreno u drugoj državi članici.

#### *Član 117.*

#### **Prikupljanje i zbrinjavanje otpada od veterinarskih lijekova**

Države članice obezbjeđuju da su uspostavljeni odgovarajući sistemi za prikupljanje i zbrinjavanje otpada od veterinarskih lijekova.

## Član 118.

### **Životinje ili proizvodi životinjskog porijekla koji se uvoze u Uniju**

1. Član 107. stav 2. primjenjuje se, *mutatis mutandis*, na subjekte u trećim zemljama i ti subjekti ne smiju primjenjivati određene antimikrobike, navedene u članu 37. stavu 5., u mjeri u kojoj je to relevantno u pogledu životinja ili proizvoda životinjskog porijekla koji se iz tih trećih zemalja izvoze u Uniju.
2. Komisija donosi delegirane akte u skladu s članom 147. radi dopune ovog člana pružanjem potrebnih detaljnih pravila za primjenu stava 1. ovog člana.

## O d j e l j a k 4 .

### **Oglašavanje**

## Član 119.

### **Oglašavanje veterinarskih lijekova**

1. U državi članici smiju se oglašavati samo veterinarski lijekovi koji su odobreni ili registrovani u toj državi članici, osim ako nadležno tijelo odluči drugačije u skladu s primjenjivim nacionalnim pravom.
2. Iz oglašavanja veterinarskog lijeka mora jasno proizlaziti da je svrha oglašavanja unapređivanje snabdijevanja, prodaje, propisivanja, distribucije i primjene veterinarskog lijeka.
3. Oglašavanje ne smije da sadrži formulacije koje bi upućivale na to da bi veterinarski lijek mogao biti hrana za životinje ili biocid.
4. Oglašavanje mora biti u skladu sa sažetkom karakteristika lijeka oglašenog veterinarskog lijeka.
5. Oglašavanje ne smije uključivati informacije u bilo kojem obliku koje bi mogle dovesti u zabludu ili do nepravilne primjene veterinarskog lijeka.
6. Oglašavanjem se mora podsticati odgovorna primjena veterinarskog lijeka, na način da se pruža objektivan prikaz i ne preuveličavaju njegova svojstva.
7. Suspenzija dozvole za stavljanje u promet sprečava bilo koju vrstu oglašavanja, tokom trajanja te suspenzije, veterinarskog lijeka u državi članici u kojoj je suspendovan.
8. Veterinarski lijekovi ne smiju se distribuirati u promotivne svrhe, osim u malim količinama u obliku uzoraka.
9. Antimikrobni veterinarski lijekovi ne smiju se distribuirati u promotivne svrhe u obliku uzoraka ni u bilo kojem drugom obliku.
10. Uzorci iz stava 8. moraju biti označeni na odgovarajući način, tako da je jasno da je riječ o uzorcima, i smiju se davati samo direktno veterinarima ili drugim osobama kojima je dozvoljeno snabdijevanje takvim veterinarskim lijekovima tokom sponzoriranih događaja ili posjeta zastupnika kompanija.

## Član 120.

### **Oglašavanje veterinarskih lijekova koji se izdaju na veterinarski recept**

1. Oglašavanje veterinarskih lijekova koji se u skladu s članom 34. izdaju na veterinarski recept dozvoljeno je samo ako je usmjereno isključivo na sljedeće osobe:
  - (a) veterinare;
  - (b) osobe koje u skladu s nacionalnim pravom imaju dozvolu za snabdijevanje veterinarskim lijekovima.

2. Odstupajući od stava 1. ovog člana, država članica može dozvoliti oglašavanje veterinarskih lijekova koji se u skladu s članom 34. izdaju na veterinarski recept usmjereno na profesionalne držaoce životinja ako su ispunjeni sljedeći uslovi:

- (a) oglašavanje je ograničeno na imunološke veterinarske lijekove;
- (b) oglašavanje sadrži izričit poziv profesionalnim držaocima životinja da se o imunološkom veterinarskom proizvodu savjetuju s veterinarom.

3. Nezavisno od stavova 1. i 2., zabranjeno je oglašavanje inaktiviranih imunoloških veterinarskih lijekova koji se proizvode od patogena i antigena dobijenih od životinje ili životinja u epidemiološkoj jedinici i koji se koriste za liječenje te životinje ili tih životinja u istoj epidemiološkoj jedinici ili za liječenje životinje ili životinja u jedinici koja ima potvrđenu epidemiološku vezu.

#### *Član 121.*

### **Promovisanje proizvoda za primjenu kod životinja**

- 1. Ako se proizvodi promovišu među osobama koje su kvalifikovane za njihovo propisivanje ili snabdijevanje u skladu s ovom Regulativom, tim se osobama ne smiju davati darovi ili novac, niti nuditi ili obećavati, osim ako nijesu skupi i ako su povezani s postupkom propisivanja ili snabdijevanja proizvodom.
- 2. Osobe kvalifikovane za propisivanje ili snabdijevanje proizvodom, kako su navedene u stavu 1., ne smiju tražiti ni prihvatati podsticaje koji su zabsanjeni na osnovu tog stava.
- 3. Stav 1. ne predstavlja prepreku za direktno ili indirektno pružanje gostoprimstva na događanjima organizovanim u isključivo profesionalne i naučne svrhe. Ta vrsta gostoprimstva strogo je ograničena na glavne ciljeve događanja.
- 4. Stavovi 1., 2. i 3. ne utiču na postojeće mjere ili prakse u državama članicama u vezi s cijenama, maržama i popustima.

#### *Član 122.*

### **Sprovođenje odredaba o oglašavanju**

Države članice mogu utvrditi sve postupke koje smatraju potrebnim za sprovođenje člana 119., 120. i 121.

## *POGLAVLJE VIII.*

### **INSPEKCIJSKI PREGLEDI I KONTROLE**

#### *Član 123.*

### **Kontrole**

- 1. Nadležna tijela sprovode kontrole sljedećih osoba:
  - (a) proizvođača i uvoznika veterinarskih lijekova i aktivnih supstanci;
  - (b) distributera aktivnih supstanci;
  - (c) nosilaca dozvole za stavljanje u promet;
  - (d) nosilaca odobrenja za promet na veliko;
  - (e) prometnika na malo;
  - (f) vlasnika i držaoce životinja koje se koriste za proizvodnju hrane;

- (g) veterinara;
  - (h) nosilaca registracije za homeopatske veterinarske proizvode;
  - (i) nosilaca dozvole za veterinarske lijekove iz člana 5. stava 6.; i
  - (j) svih drugih osoba koje podliježu obavezama na osnovu ove Regulative.
2. Kontrole iz stava 1. sprovode se redovno, na osnovu rizika, kako bi se provjerila usklađenost osoba iz stava 1. s ovom Regulativom.
  3. Kontrole koje su zanosvane na riziku iz stava 2. sprovode nadležna tijela, uzimajući u obzir barem:
    - (a) intrinzični rizik povezan s aktivnostima osoba iz stava 1. i mjestom odvijanja njihovih aktivnosti;
    - (b) podatke o rezultatima prethodnih kontrola sprovedenih nad osobama iz stava 1. i njihovoj dosadašnjoj usklađenosti;
    - (c) sve druge informacije koje bi mogle upućivati na neusklađenost;
    - (d) moguće posljedice neusklađenosti za javno zdravlje, zdravlje životinja, dobrobit životinja i životnu sredinu.
  4. Kontrole se mogu sprovoditi i na zahtjev nadležnog tijela druge države članice, Komisije ili Agencije.
  5. Kontrole sprovode predstavnici nadležnog tijela.
  6. U okviru kontrola mogu se sprovoditi i inspekcijski pregledi. Takvi inspekcijski pregledi mogu biti nenajavljeni. Tokom tih inspekcijskih pregleda predstavnici nadležnog tijela ovlašćeni su barem da:
    - (a) pregledaju poslovne prostore, opremu, prevozna sredstva, evidenciju, dokumente i sisteme povezane s ciljeminspekcijskog pregleda;
    - (b) pregledaju i uzimaju uzorke radi njihovog podnošenja na nezavisnu analizu od strane službene laboratorije za kontrolu lijekova ili laboratorije koju je za tu svrhu odredila država članica;
    - (c) dokumentuju sve dokaze koje predstavnici smatraju potrebnim;
    - (d) sprovode te iste kontrole nad svim stranama koje zadaci predviđene na osnovu ove Regulative obavljaju zajedno a osobama iz stava 1., odnosno za njih ili u njihovo ime.
  7. Predstavnici nadležnih tijela vode evidenciju o svakoj kontroli koju sprovode te prema potrebi sastavljaju izvještaj. Nadležno tijelo pisanim putem bez odlaganja obavještava osobu iz stava 1. o svakom slučaju neusklađenosti utvrđene kontrolama, a osoba ima mogućnost dostaviti svoje primjedbe u roku koji odredi nadležno tijelo.
  8. Nadležna tijela uspostavljaju postupke ili mehanizme kojima se obezbjeđuje da osoblje koje sprovodi kontrole nije u sukobu interesa.

#### *Član 124.*

#### **Revizije koje sprovodi Komisija**

Komisija može sprovoditi revizije u državama članicama nad njihovim nadležnim tijelima u svrhu

potvrđivanja primjerenosti kontrola koje sprovode ta nadležna tijela. Takve se revizije koordiniraju s relevantnom državom članicom i sprovode se na način kojim se izbjegava nepotrebno administrativno opterećenje.

Nakon svake revizije Komisija sastavlja izvještaj koji prema potrebi sadrži preporuke relevantnoj državi članici. Komisija nacrt izvještaja šalje nadležnom tijelu kako bi ono podnijelo primjedbe i te primjedbe uzima u obzir prilikom sastavljanja konačnog izvještaja. Komisija javno objavljuje izvještaj zajedno s dostavljenim primjedbama.

#### *Član 125.*

##### **Potvrda o prikladnosti**

Kako bi provjerilo jesu li podaci podneseni za dobijanje potvrde o prikladnosti u skladu s monografijama Evropske farmakopeje, tijelo za standardizaciju nomenklatura i normi kvaliteta u smislu Konvencije o izradi Evropske farmakopeje prihvaćene Odlukom Savjeta 94/358/EZ<sup>9</sup> (Evropska uprava za kvalitet lijekova i zdravstvenu njegu („EDQM”)) može zatražiti od Komisije ili Agencije da zatraži inspekcijski pregled od strane nadležnog tijela ako je dati polazni materijal predmet monografije Evropske farmakopeje.

#### *Član 126.*

##### **Posebna pravila o inspekcijskim pregledima koji se odnose na farmakovigilancu**

1. Nadležna tijela i Agencija obezbjeđuju redovno provjeravanje svih glavnih dokumenta o sistemu farmakovigilance u Uniji i pravilnu primjenu sistema farmakovigilance.
2. Agencija koordinira, a nadležna tijela sprovode inspekcijske preglede sistema farmakovigilance za veterinarske lijekove odobrene u skladu s članom 44.
3. Nadležna tijela sprovode inspekcijske preglede sistema farmakovigilance za veterinarske lijekove odobrene u skladu sa članovima 47., 49., 52. i 53.
4. Nadležna tijela država članica u kojima se nalaze glavni dokumenti o sistemu farmakovigilance sprovode inspekcijske preglede glavnih dokumenta o sistemu farmakovigilance.
5. Nezavisno od stava 4. ovog člana, te u skladu s članom 80., nadležno tijelo može se pridružiti svakoj inicijativi za podjelu posla i delegiranje nadležnosti među nadležnim tijelima kako bi se izbjeglo udvostručavanje inspekcijskih pregleda sistema farmakovigilance.
6. Rezultati inspekcijskih pregleda koji se odnose na farmakovigilancu evidentiraju se u bazi podataka farmakovigilance iz člana 74.

#### *Član 127.*

##### **Dokaz o kvalitetu proizvoda za veterinarske lijekove**

1. Nosilac dozvole za stavljanje u promet ima na raspolaganju rezultate izvršenih kontrolnih ispitivanja na veterinarskom lijeku ili na sastojcima i međuproizvodima proizvodnog postupka, u skladu s metodama utvrđenim u dozvoli za stavljanje u promet.
2. Ako nadležno tijelo zaključi da serija veterinarskog lijeka nije u skladu sa proizvođačevim izvještajem o kontroli ili specifikacijama navedenim u dozvoli za stavljanje u promet, ono preduzima mjere u pogledu nosioca dozvole za stavljanje u promet i proizvođača, te o tome obavještava nadležna tijela drugih država članica u kojima je veterinarski lijek odobren te Agenciju ako je veterinarski lijek odobren prema centralizovanom postupku.

#### *Član 128.*

<sup>9</sup> Odluka Savjeta 94/358/EZ od 16. juna 1994. o prihvatanju Konvencije o izradi evropske farmakopeje u ime Evropske zajednice (SL L 158, 25.6.1994., str. 17.).

## **Poseban dokaz o kvalitetu proizvoda za imunološke veterinarske lijekove**

1. Za potrebe primjene člana 127. stava 1. nadležna tijela mogu zatražiti od nosioca dozvole za stavljanje imunoloških veterinarskih lijekova u promet da nadležnim tijelima dostavi primjerke svih izvještaja o kontroli koje je potpisala odgovorna osoba u skladu s članom 97.
2. Nosilac dozvole za stavljanje imunoloških veterinarskih lijekova u promet obezbjeđuje da na zalihi drži odgovarajući broj reprezentativnih uzoraka svake serije veterinarskih lijekova najmanje do isteka roka važenja, te na zahtjev nadležnih tijela odmah dostavlja uzorke.
3. Ako je to potrebno zbog zaštite zdravlja ljudi ili životinja, nadležno tijelo može zatražiti od nosioca dozvole za stavljanje imunološkog veterinarskog lijeka u promet da radi kontrole od strane službene laboratorije za kontrolu lijekova dostavi uzorke serija proizvoda u rasutom stanju ili imunološkog veterinarskog lijeka prije nego što se proizvod stavi u promet.
4. Na zahtjev nadležnog tijela nosilac dozvole za stavljanje u promet odmah dostavlja uzorke iz stava 2., zajedno sa izvještajima o kontroli iz stava 1., radi kontrolnog ispitivanja. Nadležno tijelo obavještava nadležna tijela u drugim državama članicama u kojima je imunološki veterinarski lijek odobren, te EDQM i Agenciju ako je imunološki veterinarski lijek odobren prema centralizovanom postupku, o svojoj namjeri da izvrši kontrolu serija imunološkog veterinarskog lijeka.
5. Na osnovu izvještaja o kontroli iz ovog poglavlja laboratorija odgovorna za kontrolu ponavlja na dostavljenim uzorcima sva ispitivanja koja je proizvođač izvršio na gotovom imunološkom veterinarskom lijeku, u skladu s odgovarajućim specifikacijama navedenim u dokumentaciji dozvole za stavljanje u promet.
6. Popis ispitivanja koja treba da ponovi laboratorija odgovorna za kontrolu ograničava se na opravdana ispitivanja, pod uslovom da se s takvim ograničenjem slože sva nadležna tijela u relevantnim državama članicama i, prema potrebi, EDQM.

Za imunološke veterinarske lijekove odobrene prema centralizovanom postupku popis ispitivanja koja treba da ponovi laboratorija za kontrolu može se smanjiti samo uz saglasnost Agencije.

7. Nadležna tijela priznaju rezultate ispitivanja iz stava 5.
8. Nadležna tijela obezbjeđuju da se ta kontrola dovrši u roku od 60 dana od prijema uzoraka i izvještaja o kontroli, osim ako je Komisija obaviještena da je za izvođenje ispitivanja potrebno duže period.
9. Nadležno tijelo u istom periodu o rezultatima ispitivanja obavještava nadležna tijela drugih relevantnih država članica, EDQM, nosioca dozvole za stavljanje u promet i, prema potrebi, proizvođača.
10. Nadležno tijelo provjerava jesu li proizvodni postupci koji se upotrebljavaju u proizvodnji imunoloških veterinarskih lijekova validirani i je li osigurana podudarnost svih serija.

## *POGLAVLJE IX.*

### **OGRANIČENJA I SANKCIJE**

#### *Član 129.*

#### **Privremene bezbjednosne mjere ograničenja**

1. Nadležna tijela i, u slučaju veterinarskih lijekova odobrenih prema centralizovanom postupku, Komisija mogu, u slučaju rizika za javno zdravlje ili zdravlje životinja ili za životnu sredinu koji zahtijeva hitno djelovanje, nosiocu dozvole za stavljanje u promet i drugim osobama koje podliježu obavezama na osnovu ove Regulative odrediti privremene bezbjednosne mjere ograničenja. Te privremene bezbjednosne

mjere ograničenja mogu uključivati:

- (a) ograničenje snabdijevanja veterinarskog lijeka na zahtjev nadležnog tijela ili, ako je riječ o veterinarskim lijekovima odobrenim prema centralizovanom postupku, i na zahtjev Komisije upućen nadležnom tijelu;
  - (b) ograničenje primjene veterinarskog lijeka na zahtjev nadležnog tijela ili, ako je riječ o veterinarskim lijekovima odobrenim prema centralizovanom postupku, i na zahtjev Komisije upućen nadležnom tijelu;
  - (c) suspenzija dozvole za stavljanje u promet od strane nadležnog tijela koje je to odobrenje izdalo ili, ako je riječ o veterinarskim lijekovima odobrenim prema centralizovanom postupku, od strane Komisije.
2. Dato nadležno tijelo o svim uvedenim privremenim bezbjednosnim mjerama ograničenja obavještava ostala nadležna tijela i Komisiju najkasnije sljedećeg radnog dana. U slučaju dozvola za stavljanje u promet izdatih prema centralizovanom postupku, Komisija u istom vremenu obavještava nadležna tijela o svim uvedenim privremenim bezbjednosnim mjerama ograničenja.
3. Nadležna tijela i Komisija mogu, istovremeno s određivanjem mjere ograničenja u skladu sa stavom 1. ovog člana, uputiti predmet Agenciji u skladu s članom 82.
4. Kad je to primjenjivo, nosilac dozvole za stavljanje u promet podnosi zahtjev za izmjenu uslova dozvole za stavljanje u promet u skladu s članom 62.

### *Član 130.*

#### **Suspenzija, ukidanje ili izmjena uslova dozvole za stavljanje u promet**

1. Nadležno tijelo ili, u slučaju dozvola za stavljanje u promet izdatih prema centralizovanom postupku, Komisija suspenduje ili ukida dozvole za stavljanje u promet ili traži od nosioca dozvole za stavljanje u promet da podnese zahtjev za izmjenu uslova dozvole za stavljanje u promet ako odnos koristi i rizika veterinarskog lijeka više nije pozitivan ili je nedovoljan da bi se obezbijedila bezbjednost hrane.
2. Nadležno tijelo ili, u slučaju dozvola za stavljanje u promet izdatih prema centralizovanom postupku, Komisija ukida dozvole za stavljanje u promet ako nosilac dozvole za stavljanje u promet prestane da ispunjava zahtjev o sjedištu u Uniji iz člana 5. stava 4.
3. Nadležno tijelo ili, u slučaju dozvola za stavljanje u promet izdatih prema centralizovanom postupku, Komisija može suspendovati ili ukinuti dozvole za stavljanje u promet ili tražiti od nosioca dozvole za stavljanje u promet da podnese zahtjev za izmjenu uslova dozvole za stavljanje u promet, u zavisnosti od slučaja, zbog jednog ili više sljedećih razloga:
  - (a) nosilac dozvole za stavljanje u promet ne ispunjava zahtjeve utvrđene u članu 58.;
  - (b) nosilac dozvole za stavljanje u promet ne ispunjava zahtjeve utvrđene u članu 127.;
  - (c) sistem farmakovigilance uspostavljen u skladu s članom 77. stavom 1. je neadekvatan;
  - (d) nosilac dozvole za stavljanje u promet ne ispunjava svoje obaveze utvrđene u članu 77.;
  - (e) odgovorna osoba odgovorna za farmakovigilancu ne ispunjava svoje zadaci kako je utvrđeno u članu 78.
4. Za potrebe stava 1., 2. i 3., u slučaju dozvola za stavljanje u promet izdatih prema centralizovanom postupku, Komisija prije preduzimanja mjera prema potrebi traži mišljenje Agencije u roku koji odredi s obzirom na hitnost predmeta kako bi ispitala razloge iz tih stavova. Nosilac dozvole za stavljanje veterinarskog lijeka u promet poziva se da dostavi usmena ili pisana obrazloženja u roku koji



odredi Komisija.

Nakon mišljenja Agencije Komisija prema potrebi donosi privremene mjere koje se odmah primjenjuju. Komisija aktima za sprovođenje donosi konačnu odluku. Ti se akti za sprovođenje donose u skladu s postupkom ispitivanja iz člana 145. stava 2.

5. Države članice utvrđuju postupke za primjenu stavova 1., 2. i 3.

#### *Član 131.*

##### **Suspenzija ili ukidanje dozvole za promet na veliko**

1. U slučaju neusklađenosti sa zahtjevima utvrđenim u članu 101. stavu 3. nadležno tijelo suspenduje ili ukida dozvolu za promet na veliko veterinarskih lijekova.

2. U slučaju neusklađenosti sa zahtjevima utvrđenim u članu 101., osim onih navedenih u stavu 3. tog člana, nadležno tijelo može, ne dovodeći u pitanje druge odgovarajuće mjere na osnovu nacionalnog prava, preduzeti jednu od sljedećih mjera ili više njih:

- (a) suspendovati dozvolu za promet na veliko;
- (b) suspendovati dozvolu za promet na veliko za jednu ili više kategorija veterinarskih lijekova;
- (c) ukinuti dozvolu za promet na veliko za jednu ili više kategorija veterinarskih lijekova.

#### *Član 132.*

##### **Brisanje uvoznika, proizvođača i distributera aktivnih supstanci iz baze podataka o proizvodnji i prometu na veliko**

U slučaju neusklađenosti uvoznika, proizvođača i distributera aktivnih supstanci sa zahtjevima utvrđenim u članu 95. nadležno tijelo te uvoznike, proizvođače i distributere briše, privremeno ili konačno, iz baze podataka o proizvodnji i prometu na veliko.

#### *Član 133.*

##### **Suspenzija ili ukidanje dozvola za proizvodnju**

U slučaju neusklađenosti sa zahtjevima utvrđenim u članu 93. nadležno tijelo, ne dovodeći u pitanje druge odgovarajuće mjere na osnovu nacionalnog prava, preduzima jednu od sljedećih mjera ili više njih:

- (a) suspenduje proizvodnju veterinarskih lijekova;
- (b) suspenduje uvoz veterinarskih lijekova iz trećih zemalja;
- (c) suspenduje ili ukida dozvolu za proizvodnju jednog farmaceutskog oblika ili više njih;
- (d) suspenduje ili ukida dozvolu za proizvodnju za jednu aktivnost ili više njih na jednom mjestu proizvodnje ili na više njih.

#### *Član 134.*

##### **Zabrana snabdijevanja veterinarskim lijekovima**

1. U slučaju rizika za javno zdravlje ili zdravlje životinja ili za životnu sredinu nadležno tijelo ili, u slučaju veterinarskih lijekova odobrenih prema centralizovanom postupku, Komisija zabranjuje snabdijevanje veterinarskim lijekom i zahtijeva od nosioca dozvole za stavljanje u promet ili dobavljača da veterinarski lijek prestane isporučivati ili da ga povuče iz prometa ako je ispunjen bilo koji od sljedećih uslova:

- (a) odnos koristi i rizika veterinarskog lijeka više nije pozitivan;

- (b) kvalitativni ili kvantitativni sastav veterinarskog lijeka ne odgovara onom koji je naveden u sažetku karakteristika lijeka iz člana 35.;
  - (c) preporučena karenca je nedovoljna da bi se obezbijedila bezbjednost hrane;
  - (d) kontrolna ispitivanja iz člana 127. stava 1. nijesu sprovedena; ili
  - (e) neispravno obilježavanje bi moglo dovesti do ozbiljnog rizika za zdravlje životinja ili javno zdravlje.
2. Nadležna tijela ili Komisija mogu ograničiti zabranu snabdijevanja i povlačenje iz prometa samo na sporne proizvodne serije datog veterinarskog lijeka.

#### *Član 135.*

##### **Sankcije koje izriču države članice**

1. Države članice utvrđuju pravila o sankcijama koje se primjenjuju na kršenja ove Regulative i preduzimaju sve potrebne mjere radi obezbjeđivanja njihovog sprovođenja. Predviđene sankcije moraju biti efikasne, proporcionalne i odvraćajuće.

Države članice do 28. januara 2022. obavještavaju Komisiju o tim pravilima i tim mjerama, te je bez odlaganja obavještavaju o svim naknadnim izmjenama koje na njih utiču.

2. Nadležna tijela obezbjeđuju objavljivanje informacija o vrsti i broju slučajeva u kojima su izrečene finansijske sankcije, uzimajući u obzir legitimne interese datih strana za zaštitu njihovih poslovnih tajni.

3. Države članice odmah obavještavaju Komisiju o svim sudskim postupcima protiv nosioca dozvole za stavljanje u promet veterinarskih lijekova odobrenih prema centralizovanom postupku pokrenutim zbog kršenja ove Regulative.

#### *Član 136.*

##### **Finansijske sankcije koje Komisija izriče nosiocima dozvole za stavljanje u promet veterinarskih lijekova odobrenih prema centralizovanom postupku**

1. Komisija može izreći finansijske sankcije u obliku novčanih kazni ili periodičnih penala nosiocima dozvola za stavljanje u promet veterinarskih lijekova, odobrenih prema centralizovanom postupku, koje su izdate u skladu s ovom Regulativom ako oni ne ispunjavaju bilo koju od svojih obaveza utvrđenih u Prilogu III. u vezi sa dozvolama za stavljanje u promet.

2. Komisija može, u mjeri u kojoj je to posebno predviđeno u delegiranim aktima iz stava 7. tačke (b), izreći finansijske sankcije iz stava 1. i pravnom subjektu ili pravnim subjektima koji nijesu nosilac dozvole za stavljanje u promet, pod uslovom da su ti subjekti dio istoga subjekta kao nosilac dozvole za stavljanje u promet i pod uslovom da su takvi drugi pravni subjekti:

- (a) imali odlučujući uticaj na nosioca dozvole za stavljanje u promet; ili
- (b) učestvovali u takvom neispunjavanju obaveze od strane nosioca dozvole za stavljanje u promet ili su takvo neispunjavanje mogli spriječiti.

3. Ako Agencija ili nadležno tijelo države članice smatraju da nosilac dozvole za stavljanje u promet nije ispunio neku od obaveza, kako je navedeno u stavu 1., mogu od Komisije tražiti da razmotri mogućnost izricanja finansijskih sankcija u skladu sa tim stavom.

4. Pri odlučivanju o tome hoće li izreći finansijsku sankciju i pri utvrđivanju njenog primjerenog iznosa Komisija se vodi načelima efikasnosti, proporcionalnosti i odvraćanja te prema potrebi u obzir uzima težinu i efekte neispunjavanja obaveza.

5. Za potrebe stava 1. Komisija u obzir uzima i:

- (a) svaki postupak zbog povrede koji je protiv istog nosioca dozvole za stavljanje u promet pokrenula država članica na osnovu iste pravne osnove i istih činjenica; i

(b) sve sankcije, uključujući finansijske sankcije, koje su već izrečene istom nosiocu dozvole za stavljanje u promet na osnovu iste pravne osnove i istih činjenica.

6. Ako Komisija utvrdi da je nosilac dozvole za stavljanje u promet nije ispunio svoje obaveze kako je navedeno u stavu 1. namjerno ili nepažnjom., može donijeti odluku kojom se izriče novčana kazna u iznosu od najviše 5 % prihoda u Uniji nosioca dozvole za stavljanje u promet u poslovnoj godini koja prethodi datumu te odluke.

Ako nosilac dozvole za stavljanje u promet nastavi s neispunjavanjem svojih obaveza iz stava 1., Komisija može donijeti odluku kojom izriče periodične penale po danu u iznosu od najviše 2,5 % prosječnog dnevnog prihoda u Uniji nosioca dozvole za stavljanje u promet u poslovnoj godini koja prethodi datumu te odluke.

Periodični penali mogu se izreći za period koje traje od datuma saopštenja relevantne odluke Komisije do okončanja neispunjavanja obaveza od strane nosioca dozvole za stavljanje u promet, kako je navedeno u stavu 1.

7. Komisija donosi delegirane akte u skladu s članom 147. radi dopune ove Regulative utvrđivanjem:

(a) postupaka koje Komisija treba primjenjivati kod izricanja novčanih kazni ili periodičnih penala, uključujući pravila o pokretanju postupka, istražnim mjerama, pravu na odbranu, pristupu dokumentaciji, pravnom zastupanju i povjerljivosti;

(b) dodatnih detaljnih pravila o izricanju finansijskih sankcija od strane Komisije pravnim subjektima koji nijesu nosilac dozvole za stavljanje u promet;

(c) pravila o trajanju postupka i rokovima zastare;

(d) elemenata koje Komisija treba uzeti u obzir pri određivanju visine novčanih kazni i periodičnih penala i njihovom izricanju, kao i uslova i načina njihove naplate.

8. Pri sprovođenju istrage o neispunjavanju bilo koje od obaveza iz stava 1. Komisija može saradivati s nacionalnim nadležnim tijelima i koristiti se izvorima koje je obezbijedila Agencija.

9. Ako Komisija donese odluku o izricanju finansijske sankcije, objavljuje kratak sažetak predmeta, uključujući imena uključenih nosioca dozvole za stavljanje u promet te iznose izrečenih finansijskih sankcija i razloge za njihovo izricanje, vodeći pritom računa o legitimnim interesima nosioca dozvole za stavljanje u promet u pogledu zaštite njihovih poslovnih tajni.

10. Sud Evropske unije ima neograničenu nadležnost za preispitivanje odluka Komisije kojima je izrekla finansijske sankcije. Sud Evropske unije može poništiti, smanjiti ili povećati novčanu kaznu ili periodični penal koje je izrekla Komisija.

## *POGLAVLJE X.*

### **REGULATORNA MREŽA**

#### *Član 137.*

#### **Nadležna tijela**

1. Države članice određuju nadležna tijela za izvršavanje zadataka na osnovu ove Regulative.

2. Države članice obezbjeđuju da su na raspolaganju odgovarajuća finansijska sredstva za osobljene i druge resurse koji su nadležnim tijelima potrebni za sprovođenje aktivnosti koje se zahtijevaju ovom Regulativom.

3. Nadležna tijela međusobno saraduju u sprovođenju svojih zadataka na osnovu ove Regulative i u tu svrhu nadležnim tijelima drugih država članica daju potrebnu i korisnu potporu. Nadležna tijela međusobno razmjenjuju odgovarajuće informacije.

4. Po prijemu obrazloženog zahtjeva nadležna tijela odmah dostavljaju pisanu evidenciju iz člana 123. i izvještaja o kontroli iz člana 127. nadležnim tijelima drugih država članica.

#### *Član 138.*

### **Naučno mišljenje za međunarodne organizacije za zdravlje životinja**

1. Agencija može u kontekstu saradnje s međunarodnim organizacijama za zdravlje životinja davati naučna mišljenja za potrebe ocjenjivanja veterinarskih lijekova koji su isključivo namijenjeni tržištima izvan Unije. U tu se svrhu Agenciji podnosi zahtjev u skladu s članom 8. Nakon savjetovanja s odgovarajućom organizacijom Agencija može sastaviti naučno mišljenje.

2. Agencija uspostavlja posebna proceduralna pravila za sprovođenje stava 1.

#### *Član 139.*

### **Odbor za veterinarske lijekove**

1. U okviru Agencije osniva se Odbor za veterinarske lijekove („Odbor”).

2. Izvršni direktor Agencije ili njegov predstavnik i predstavnici Komisije imaju pravo da prisustvuju svim sastancima Odbora, radnih grupa i naučno-savjetodavnih grupa.

3. Odbor može osnovati stalne i privremene radne grupe. Odbor može osnovati naučno-savjetodavne grupe u vezi sa procjenjivanjem određenih vrsta veterinarskih lijekova, te im delegirati određene zadaci povezane sa sastavljanjem naučnih mišljenja iz člana 141. stava 1. tačke (b).

4. Odbor osniva stalnu radnu grupu čiji je jedini zadatak pružanje naučnih savjeta preduzećima. Izvršni direktor u saradnji s Odborom uspostavlja upravne strukture i postupke koji omogućuju razvoj savjetovanja preduzeća, kako je navedeno u članu 57. stavu 1. tački (n) Regulative (EZ) br. 726/2004, posebno u pogledu razvoja veterinarskih lijekova namijenjenih novim terapijama.

5. Odbor osniva stalnu radnu grupu za farmakovigilancu čija nadležnost uključuje evaluaciju mogućih signala u farmakovigilanci koji proizlaze iz sistema farmakovigilance Unije, predlaganje mogućnosti za upravljanje rizikom iz člana 79. Odboru i koordinacionoj grupi te koordiniranje komunikacije o farmakovigilanci između nadležnih tijela i Agencije.

6. Odbor utvrđuje svoj poslovnik. U tom se poslovniku posebno utvrđuju:

(a) postupci za imenovanje i zamjenu predsjednika;

(b) imenovanje članova radnih grupa ili naučno-savjetodavnih grupa na osnovu popisa ovlašćenih eksperata iz člana 62. stava 2. drugog podstava Regulative (EZ) br. 726/2004 te postupci savjetovanja s radnim grupama i naučno-savjetodavnim grupama;

(c) postupak za hitno donošenje mišljenja, posebno u pogledu odredbi ove Regulative o nadzoru tržišta i farmakovigilanci.

Poslovnik stupa na snagu nakon prijema pozitivnog mišljenja Komisije i Upravnog odbora Agencije.

7. Sekretarijat Agencije pruža tehničku, naučnu i administrativnu podršku Odboru i obezbjeđuje dosljednost i kvalitet mišljenja Odbora te odgovarajuću koordinaciju između Odbora i ostalih odbora Agencije iz člana 56. Regulative (EZ) br. 726/2004 i koordinacione grupe.

8. Mišljenja Odbora javno su dostupna.

## *Član 140.*

### **Članovi Odbora**

1. Svaka država članica, nakon savjetovanja s Upravnim odborom Agencije, imenuje na period od tri godine koje se može produžiti jednog člana i jednog zamjenika člana Odbora. Zamjenici zastupaju odsutne članove i glasaju umjesto njih te ih se takođe može imenovati da djeluju kao izvjestitelji.
2. Članovi i zamjenici članova Odbora imenuju se na osnovu njihovog relevantnog stručnog znanja i iskustva u naučnom procjenjivanju veterinarskih lijekova kako bi se garantovao najveći nivo stručnih kvalifikacija i širok spektar relevantnog stručnog znanja.
3. Država članica može delegirati svoje zadaci u Odboru drugoj državi članici. Svaka država članica može zastupati najviše još jednu državu članicu.
4. Odbor može imenovati najviše pet dodatnih članova koji se biraju na osnovu njihovog posebnog stručnog znanja. Ti se članovi imenuju na period od tri godine koje se može produžiti i nemaju zamjenike.
5. U svrhu biranja dodatnih članova Odbor utvrđuje posebne dodatne naučne kompetencije dodatnih članova. Dodatni članovi biraju se iz redova eksperata koje imenuju države članice ili Agencija.
6. Radi obavljanja svojih zadataka iz člana 141. Odbor može imenovati jednog od svojih članova za izvještača. Odbor može imenovati još jednog člana kao suizvještača.
7. Članove Odbora mogu pratiti eksperti iz posebnih naučnih ili tehničkih područja.
8. Članovi Odbora i eksperti zaduženi za procjenjivanje veterinarskih lijekova oslanjaju se na naučnu procjenu i izvore koji su na raspolaganju nadležnim tijelima. Svako nadležno tijelo prati i obezbjeđuje naučni nivo i nezavisnost procjenjivanja koje se sprovodi, na odgovarajući način doprinosi zadacima Odbora te olakšava aktivnosti imenovanih članova Odbora i eksperata. U tu svrhu države članice obezbjeđuju dovoljno naučnih i tehničkih resursa članovima i ekspertima koje su imenovale.
9. Države članice suzdržavaju se od toga da članovima Odbora i ekspertima daju uputstva koji su nespojivi s njihovim pojedinačnim zadacima ili sa zadacima Odbora i nadležnostima Agencije.

## *Član 141.*

### **Zadaci Odbora**

1. Odbor ima sljedeće zadatke:
  - (a) izvršava zadaci koje su mu dodijeljene ovom Regulativom i Regulativom (EZ) br. 726/2004;
  - (b) priprema naučna mišljenja Agencije o pitanjima koja se odnose na procjenjivanje i primjenu veterinarskih lijekova;
  - (c) priprema mišljenja o naučnim pitanjima koja se odnose na procjenjivanje i primjenu veterinarskih lijekova na zahtjev izvršnog direktora Agencije ili Komisije;
  - (d) priprema mišljenja Agencije o pitanjima koja se odnose na prihvatljivost zahtjeva podnesenih u skladu s centralizovanim postupkom te o izdavanju, izmjeni, suspendovanju ili ukidanju dozvole za stavljanje u promet veterinarskih lijekova odobrenih prema centralizovanom postupku;
  - (e) s dužnom pažnjom uzima u obzir sve zahtjeve država članica za izdavanje naučnih mišljenja;
  - (f) daje smjernice o važnim pitanjima opšte naučne prirode;

- (g) daje naučno mišljenje, u kontekstu saradnje sa Svjetskom organizacijom za zdravlje životinja, u pogledu procjenjivanja određenih veterinarskih lijekova namijenjenih isključivo tržištima van Unije.
  - (h) pruža savjete o najvećim dozvoljenim količinama rezidua veterinarskih lijekova i biocidnih proizvoda koji se primjenjuju u tradicionalnom uzgoju životinja koje su prihvatljive u hrani životinjskog porijekla u skladu s Regulativom (EZ) br. 470/2009;
  - (i) pruža naučne savjete o primjeni antimikrobnih sredstava i antiparazitika kod životinja kako bi se na najmanju moguću mjeru svela pojava rezistencije u Uniji, te ažurira taj savjet prema potrebi;
  - (j) državama članicama pruža objektivna naučna mišljenja o pitanjima koja su upućena Odboru.
2. Članovi Odbora obezbjeđuju da postoji odgovarajuća koordinacija između zadataka Agencije i rada nadležnih tijela.
  3. Pri pripremi mišljenja Odbor ulaže najveće moguće napore kako bi postigao naučni konsenzus. Ako se takav konsenzus ne može postići, mišljenje se sastoji od mišljenja većine članova i izdvojenih mišljenja, s razlozima na kojima se ona zasnivaju.
  4. Ako se zatraži ponovno razmatranje mišljenja, kad je takva mogućnost predviđena pravom Unije, Odbor imenuje drugog izvještača i, prema potrebi, drugog suizvještača, koji nijesu osobe koje su bile imenovane za mišljenje. Postupak ponovnog razmatranja može se odnositi samo na one tačke mišljenja koje je na početku naveo podnosilac zahtjeva i može se zasnivati samo na naučnim podacima koji su bili na raspolaganju kad je Odbor donio mišljenje. Podnosilac zahtjeva može zatražiti da se u vezi s ponovnim razmatranjem Odbor savjetuje sa naučno-savjetodavnom grupom.

#### *Član 142.*

### **Koordinaciona grupa za međusobno priznavanje i decentralizovani postupak za veterinarske lijekove**

1. Osniva se koordinaciona grupa za međusobno priznavanje i decentralizovani postupak za veterinarske lijekove („koordinaciona grupa”).
2. Agencija će koordinacionoj grupi obezbijediti sekretarijat koji pomaže u sprovođenju postupaka koordinacione grupe i obezbjeđuje primjerenu povezanost između te grupe, Agencije i nadležnih tijela.
3. Koordinaciona grupa sastavlja svoj poslovnik, koji stupa na snagu nakon prijema pozitivnog mišljenja Komisije. Taj se poslovnik javno objavljuje.
4. Izvršni direktor Agencije ili njegov predstavnik i predstavnici Komisije imaju pravo da prisustvuju svim sastancima koordinacione grupe.
5. Koordinaciona grupa blisko saraduje s nadležnim tijelima i Agencijom.

#### *Član 143.*

### **Članovi koordinacione grupe**

1. Koordinacionu grupu čine po jedan predstavnik iz svake države članice imenovan na period od tri godine koji se može produžiti. Države članice mogu imenovati zamjenika predstavnika. Članovi koordinacione grupe mogu se dogovoriti da ih prate i eksperti.
2. Pri izvršavanju svojih zadataka članovi koordinacione grupe i njihovi eksperti oslanjaju se na naučne i regulatorne resurse koji su na raspolaganju njihovim nadležnim tijelima, na relevantne naučne procjene te na preporuke Odbora. Svako nadležno tijelo prati kvalitet procjenjivanja koja sprovodi

njegov predstavnik te podržava njegove aktivnosti.

3. Članovi koordinacione grupe ulažu najveće moguće napore kako bi postigli konsenzus o pitanjima o kojima raspravljaju.

#### *Član 144.*

#### **Zadaci koordinacione grupe**

Koordinaciona grupa ima sljedeće zadatke:

- (a) razmatra pitanja koja se odnose na međusobno priznavanje i decentralizovani postupak;
- (b) razmatra savjete radne grupe za farmakovigilancu u okviru Odbora u pogledu mjera za upravljanje rizikom u farmakovigilanci povezanih sa veterinarskim lijekovima odobrenim u državama članicama i prema potrebi izdaje preporuke državama članicama i nosiocima dozvole za stavljanje u promet;
- (c) razmatra pitanja koja se odnose na izmjene uslova dozvole za stavljanje u promet koja su izdale države članice;
- (d) daje preporuke državama članicama o tome treba li određeni veterinarski lijek ili grupu veterinarskih lijekova smatrati veterinarskim lijekom obuhvaćenim područjem primjene ove Regulative;
- (e) koordinira odabir vodećeg tijela nadležnog za procjenjivanje rezultata postupka upravljanja alertima iz člana 81. stava 4.;
- (f) sastavlja i objavljuje godišnji popis referentnih veterinarskih lijekova koji podliježu usklađivanju sažetaka karakteristika lijeka u skladu s članom 70. stavom 3.

### *POGLAVLJE XI.*

#### **ZAJEDNIČKE I PROCEDURALNE ODREDBE**

#### *Član 145.*

#### **Stalni odbor za veterinarske lijekove**

1. Komisiji pomaže Stalni odbor za veterinarske lijekove („Stalni odbor“). Stalni odbor je odbor u smislu Regulative (EU) br. 182/2011.
2. Pri upućivanju na ovaj stav primjenjuje se član 5. Regulative (EU) br. 182/2011.

#### *Član 146.*

#### **Izmjene Priloga II.**

1. Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranih akata u skladu s članom 147. stavom 2. radi izmjene Priloga II. prilagođavanjem zahtjeva u pogledu tehničke dokumentacije o kvalitetu, bezbjednosti i efikasnosti veterinarskih lijekova i naučnom napretku.
2. Komisija donosi delegirane akte u skladu s članom 147. stavom 3. radi izmjene Priloga II. kako bi se postigao dovoljan nivo detaljnosti kojom se obezbjeđuje pravna bezbjednost i usklađenost te kako bi sprovela sva potrebna ažuriranja, pritom izbjegavajući nepotreban diskontinuitet s Prilogom II., između ostalog u vezi sa uvođenjem posebnih zahtjeva za veterinarske lijekove namijenjene novim terapijama. Pri donošenju tih delegiranih akata Komisija vodi računa o zdravlju životinja i javnom zdravlju, te pitanjima životne sredine.

#### *Član 147.*

## Izvršavanje delegiranja ovlaštenja

1. Ovlaštenja za donošenje delegiranih akata dodjeljuje se Komisiji u skladu sa uslovima utvrđenim u ovom članu.
2. Ovlaštenja za donošenje delegiranih akata iz člana 37. stava 4., člana 57. stava 3., člana 106. stava 6., člana 109. stava 1., člana 115. stava 3., člana 118. stava 2., člana 136. stava 7. i člana 146. stava 1. i 2. dodjeljuje se Komisiji na period od pet godina počevši od 27. januara 2019. Komisija izrađuje izvještaj o delegiranju ovlaštenja i najkasnije devet mjeseci prije kraja perioda od pet godina. Delegiranje ovlaštenja i prećutno se produžuje za periode jednakog trajanja, osim ako se Evropski parlament ili Savjet tom produženju usprotive najkasnije tri mjeseca prije kraja svakog perioda.
3. Ovlaštenja za donošenje delegiranih akata iz člana 146. stava 2. dodjeljuje se Komisiji na period od 27. januara 2019. do 28. januara 2022.
4. Evropski parlament ili Savjet u svakom trenutku mogu opozvati delegiranje ovlaštenja i iz člana 37. stava 4., člana 57. stava 3., člana 106. stava 6., člana 109. stava 1., člana 115. stava 3., člana 118. stava 2., člana 136. stava 7. i člana 146. stava 1. i 2. Odlukom o opozivu prekida se delegiranje ovlaštenja i koje je u njoj navedeno. Opoziv počinje da važi sljedećeg dana od dana objave pomenute odluke u *Službenom listu Evropske unije* ili na kasniji dan naveden u pomenutoj odluci. On ne utiče na važenje delegiranih akata koji su već na snazi.
5. Prije donošenja delegiranog akta Komisija se savjetuje sa ekspertima koje je imenovala svaka država članica u skladu s načelima utvrđenima u Međuinstitucionalnom sporazumu o boljoj izradi zakonodavstva od 13. aprila 2016.
6. Čim donese delegirani akt, Komisija ga istovremeno saopštava Evropskom parlamentu i Savjetu.
7. Delegirani akt donesen na osnovu člana 37. stava 4., člana 57. stava 3., člana 106. stava 6., člana 109. stava 1., člana 115. stava 3., člana 118. stava 2., člana 136. stava 7. i člana 146. stava 1. i 2. stupa na snagu samo ako ni Evropski parlament ni Savjet u roku od dva mjeseca od saopštavanja tog akta Evropskom parlamentu i Savjetu na njega ne podnesu nikakav prigovor ili ako su prije isteka tog roka i Evropski parlament i Savjet obavijestili Komisiju da neće podnijeti prigovore. Taj se rok produžuje za dva mjeseca na inicijativu Evropskog parlamenta ili Savjeta.

### Član 148.

#### Zaštita podataka

1. Države članice primjenjuju Regulativu (EU) 2016/679 Evropskog parlamenta i Savjeta<sup>10</sup> na obradu ličnih podataka koja se sprovodi u državama članicama u skladu s ovom Regulativom.
2. Regulativa (EU) 2018/1725 Evropskog parlamenta i Savjeta<sup>11</sup> primjenjuje se na obradu ličnih podataka koju sprovode Komisija i Agencija u skladu s ovom Regulativom.

## POGLAVLJE XII.

### PRELAZNE I ZAVRŠNE ODREDBE

#### Član 149.

#### Stavljanje van snage

Direktiva 2001/82/EZ stavlja se van snage.

Upućivanja na direktivu stavljenju van snage smatraju se upućivanjima na ovu Regulativu i čitaju se

<sup>10</sup> Regulativa (EU) 2016/679 Evropskog parlamenta i Savjeta od 27. aprila 2016. o zaštiti pojedinaca u vezi sa obradom ličnih podataka i o slobodnom kretanju takvih podataka, te o stavljanju van snage Direktive 95/46/EZ (Opšta regulativa o zaštiti podataka) (SL L 119, 4.5.2016., str. 1.).

<sup>11</sup> Regulativa (EU) 2018/1725 Evropskog parlamenta i Savjeta od 23. oktobra 2018. o zaštiti pojedinaca u vezi sa obradom ličnih podataka u institucijama, tijelima, kancelarijama i agencijama Unije i o slobodnom kretanju takvih podataka te o stavljanju van snage Regulative (EZ) br. 45/2001 i Odluke br. 1247/2002/EZ (SL L 295, 21.11.2018., str. 39.).



u skladu s korelacionom tabelom u Prilogu IV.

#### *Član 150.*

### **Odnos prema drugim aktima Unije**

1. Ništa u ovoj Regulativi se ne tumači na način da utiče na odredbe Direktive 96/22/EZ.
2. Regulativa Komisije (EZ) br. 1234/2008<sup>12</sup> se ne primjenjuje na veterinarske lijekove obuhvaćene ovom Regulativom.
3. Regulativa Komisije (EZ) br. 658/2007<sup>13</sup> se ne primjenjuje na veterinarske lijekove obuhvaćene ovom Regulativom.

#### *Član 151.*

### **Prethodni zahtjevi**

1. Postupci u vezi sa zahtjevima za izdavanje dozvole za stavljanje veterinarskih lijekova u promet ili zahtjevima za izmjene koji su validirani u skladu s Regulativom (EZ) br. 726/2004 prije 28. januara 2022. dovršavaju se u skladu s Regulativom (EZ) br. 726/2004.
2. Postupci u vezi sa zahtjevima za izdavanje dozvole za stavljanje veterinarskih lijekova u promet koji su validirani u skladu s Direktivom 2001/82/EZ prije 28. januara 2022. dovršavaju se u skladu s tom direktivom.
3. Postupci započeti na osnovu člana 33., 34., 35., 39., 40. i 78. Direktive 2001/82/EZ prije 28. januara 2022. dovršavaju se u skladu s tom direktivom.

#### *Član 152.*

### **Postojeći veterinarski lijekovi, dozvole za stavljanje u promet i registracije**

1. Za dozvole za stavljanje u promet veterinarskih lijekova i registracije homeopatskih veterinarskih lijekova, koji su izdati u skladu sa Direktivom 2001/82/EZ ili Regulativom (EZ) br. 726/2004 prije 28. januara 2022., smatra se da su izdati u skladu sa ovom Regulativom i kao takvi podliježu relevantnim odredbama ove Regulative.

Prvi podstav ovog stava ne primjenjuje se na dozvole za stavljanje u promet antimikrobnih veterinarskih lijekova koji sadrže antimikrobike namijenjene isključivo za liječenje ljudi u skladu s aktima za sprovođenje iz člana 37. stava 5.

2. Veterinarski lijekovi stavljeni u promet u skladu s Direktivom 2001/82/EZ ili Regulativom (EZ) br. 726/2004 mogu se i dalje stavljati na raspolaganje do 29. januara 2027., čak i ako nijesu u skladu s ovom Regulativom.
3. Odstupajući od stava 1. ovog člana, periodi zaštite iz člana 39. ne primjenjuju se na referentne veterinarske lijekove za koje je dozvola izdata prije 28. januara 2022. nego se, umjesto toga, i dalje primjenjuju odgovarajuće odredbe iz akata stavljenih van snage iz stava 1. ovog člana.

---

<sup>12</sup> Regulativa Komisije (EZ) br. 1234/2008 od 24. novembra 2008. o razmatranju izmjena uslova dozvole za stavljanje u promet lijekova za humanu primjenu i veterinarskih lijekova (SL L 334, 12.12.2008., str. 7.).

<sup>13</sup> Regulativa Komisije (EZ) br. 658/2007 od 14. juna 2007. o novčanim kaznama u slučaju kršenja određenih obaveza vezanih za dozvole za stavljanje u promet dana u skladu sa Regulativom (EZ) br. 726/2004 Evropskog parlamenta i Savjeta (SL L 155, 15.6.2007., str. 10.).

### *Član 153.*

#### **Prelazne odredbe u vezi sa delegiranim i aktima za sprovođenje**

1. Delegirani akti iz člana 118. stava 2. i akti za sprovođenje iz člana 37. stava 5., člana 57. stava 4., člana 77. stava 6., člana 95. stava 8., člana 99. stava 6. i člana 104. stava 7. donose se prije 28. januara 2022. Ti se delegirani i akti za sprovođenje primjenjuju od 28. januara 2022.
2. Ne dovodeći u pitanje datum početka primjene ove Regulative, Komisija donosi delegirane akte iz člana 37. stava 4. najkasnije 27. septembra 2021. Ti se delegirani akti primjenjuju od 28. januara 2022.
3. Ne dovodeći u pitanje datum početka primjene ove Regulative, Komisija donosi delegirane akte iz člana 57. stava 3. i člana 146. stava 2. te akte za sprovođenje iz člana 55. stava 3. i člana 60. stava 1. najkasnije 27. januara 2021. Ti se delegirani i akti za sprovođenje primjenjuju od 28. januara 2022.
4. Ne dovodeći u pitanje datum početka primjene ove Regulative, Komisija donosi delegirane akte iz člana 109. stava 1. i akte za sprovođenje iz člana 17. stava 2. i 3., člana 93. stava 2., člana 109. stava 2. i člana 115. stava 5. najkasnije 29. januara 2025. Ti se delegirani i akti za sprovođenje počinju primjenjivati najranije 28. januara 2022.
5. Ne dovodeći u pitanje datum početka primjene ove Regulative, Komisija je ovlaštena za donošenje delegiranih i akata za sprovođenje predviđenih u ovoj Regulativi od 27. januara 2019. Ti se delegirani i akti za sprovođenje primjenjuju od 28. januara 2022., osim ako je drugačije predviđeno u ovoj Regulativi.

Pri donošenju delegiranih i akata za sprovođenje iz ovog člana Komisija omogućuje dovoljno vremena između njihovog donošenja i početka njihove primjene.

### *Član 154.*

#### **Uspostavljanje baze podataka farmakovigilance te baze podataka o proizvodnji i prometu na veliko**

Ne dovodeći u pitanje datum početka primjene ove Regulative, Agencija u saradnji s državama članicama i Komisijom u skladu s članom 74. odnosno članom 91. obezbjeđuje uspostavljanje baze podataka farmakovigilance, te baze podataka o proizvodnji i prometu na veliko najkasnije do 28. januara 2022.

### *Član 155.*

#### **Početni doprinos nadležnih tijela bazi podataka o lijekovima**

Nadležna tijela najkasnije do 28. januara 2022. elektronskim putem podnose Agenciji informacije o svim veterinarskim lijekovima koji su u tom trenutku odobreni u njihovoj državi članici, koristeći se pritom formatom iz člana 55. stava 3. tačke (a).

### *Član 156.*

#### **Preispitivanje pravila za procjenu rizika za životnu sredinu**

Komisija do 28. januara 2022. Evropskom parlamentu i Savjetu podnosi izvještaj o studiji izvodljivosti sistema preispitivanja na osnovu aktivnih supstanci („monografije”) i ostalih potencijalnih alternativa za procjenu rizika koji za životnu sredinu predstavljaju veterinarski lijekovi, kojem se prema potrebi prilaže zakonodavni prijedlog.

#### *Član 157.*

### **Izvještaj Komisije o tradicionalnim biljnim proizvodima koji se koriste za liječenje životinja**

Komisija do 29. januara 2027. podnosi izvještaj Evropskom parlamentu i Savjetu o tradicionalnim biljnim proizvodima koji se koriste za liječenje životinja u Uniji. Prema potrebi, Komisija priprema zakonodavni prijedlog radi uvođenja pojednostavljenog sistema za registraciju tradicionalnih biljnih proizvoda koji se koriste za liječenje životinja.

Države članice Komisiji dostavljaju informacije o takvim tradicionalnim biljnim proizvodima na svojem državnom području.

#### *Član 158.*

### **Preispitivanje mjera u pogledu životinja vrste kopitara**

Komisija najkasnije 29. januara 2025. Evropskom parlamentu i Savjetu podnosi izvještaj o svojoj procjeni situacije u pogledu liječenja životinja vrste kopitara proizvodima i njihovog isključivanja iz prehrambenog lanca, između ostalog u vezi sa uvozom životinja vrste kopitara iz trećih zemalja, koji obuhvata i sve odgovarajuće mjere Komisije, posebno uzimajući u obzir javno zdravlje, dobrobit životinja, rizike od prevare i ravnopravne uslove tržišnog nadmetanja u odnosu na treće zemlje.

#### *Član 159.*

### **Prelazne odredbe koje se odnose na određene potvrde o dobroj proizvođačkoj praksi**

Ne dovodeći u pitanje datum početka primjene ove Regulative, obaveze koje se odnose na potvrde o dobroj proizvođačkoj praksi za inaktivirane imunološke veterinarske lijekove koji se proizvode od patogena i antigena dobijenih od životinje ili životinja u epidemiološkoj jedinici i koji se koriste za liječenje te životinje ili tih životinja u istoj epidemiološkoj jedinici ili za liječenje životinje ili životinja u jedinici koja ima potvrđenu epidemiološku vezu, počinju se primjenjivati tek od datuma početka primjene akata za sprovođenje kojima se utvrđuju posebne mjere u pogledu dobre proizvođačke prakse za te veterinarske lijekove iz člana 93. stava 2.

#### *Član 160.*

### **Stupanje na snagu i primjena**

Ova Regulatoriva stupa na snagu dvadesetog dana od dana objave u *Službenom listu*

*Evropske unije*. Primjenjuje se od 28. januara 2022.

Ova Regulatoriva je u cijelosti obavezujuća i direktno se primjenjuje u svim državama članicama.

Sastavljeno u Strazburu 11. decembra 2018.

*Za Evropski parlament*

*Predsjednik*

A. TAJANI

*Za Savjet*

*Predsjednica*

J. BOGNER-STRAUSS

*PRILOG I.*

**INFORMACIJE IZ ČLANA 8. STAVA 1. TAČKE (A).**

1. Pravni osnov za zahtjev za izdavanje dozvole za stavljanje u promet
2. Podnosilac zahtjeva
  - 2.1 Naziv ili naziv kompanije i stalna adresa ili registrovano sjedište podnosioca zahtjeva
  - 2.2 Naziv ili naziv kompanije i stalna adresa ili registrovano sjedište proizvođača ili uvoznika gotovog veterinarskog lijeka, te naziv ili naziv kompanije i stalna adresa ili registrovano sjedište proizvođača aktivnih supstanci
  - 2.3 Naziv i adresa mjesta na kojima se odvijaju različite faze proizvodnje, uvoza, kontrole i puštanja serije u promet
3. Identifikacija veterinarskog lijeka
  - 3.1 Naziv veterinarskog lijeka i oznaka prema Anatomsko-terapijsko-hemijskoj klasifikaciji (ATC klasifikacija veterinarskih lijekova)
  - 3.2 Aktivne supstance i, ako je primjenjivo, razrjeđivači
  - 3.3 Jačina ili, u slučaju imunološkog veterinarskog lijeka, biološka aktivnost, potencija ili titar
  - 3.4 Farmaceutski oblik
  - 3.5 Put primjene
  - 3.6 Ciljne vrste
4. Informacije o proizvodnji i podaci farmakovigilance
  - 4.1 Dokaz o dozvoli za proizvodnju ili potvrda o dobroj proizvođačkoj praksi
  - 4.2 Referentni broj glavnog dokumenta o sistemu farmakovigilance
5. Informacije o veterinarskom lijeku
  - 5.1 Predloženi sažetak karakteristika lijeka koji je sastavljen u skladu s članom 35.
  - 5.2 Opis konačnog izgleda veterinarskog lijeka, uključujući pakovanje i obilježavanje
  - 5.3 Predloženi tekst sa informacijama koje je potrebno navesti na unutrašnjem pakovanju, spoljnjem pakovanju i uputstvu za lijek u skladu sa članovima od 10. do 16.
6. Ostale informacije

- 6.1 Popis zemalja u kojima je izdata ili ukinuta dozvola za stavljanje u promet veterinarskog lijeka
- 6.2 Kopije svih sažetaka karakteristika lijeka koji su uključeni u uslove dozvole za stavljanje u promet koje su izdale države članice
- 6.3 Popis zemalja u kojima je zahtjev podnesen ili odbijen
- 6.4 Popis država članica u kojima veterinarski lijek treba da se stavi u promet
- 6.5 Kritički izvještaji eksperata o kvalitetu, bezbjednosti i efikasnosti veterinarskog lijeka.

▼M1

*PRILOG II.*

**ZAHTJEVI IZ ČLANA 8. STAVA 1. TAČKE (B)**

**Sadržaj**

**ODJELJAK 1. OPŠTA NAČELA I ZAHTJEVI.**

**I.1. Opšta načela**

**I.2. Zahtjevi u pogledu sastava dokumentacije**

**I.2.1. Dio 1.: Sažetak dokumentacije**

**I.2.2. Dio 2.: Dokumentacija o kvalitetu (fizičko-hemijski, biološki ili mikrobiološki podaci)**

**I.2.3. Dio 3.: Dokumentacija o bezbjednosti (ispitivanja bezbjednosti i ispitivanja na rezidue)**

**I.2.4. Dio 4.: Dokumentacija o efikasnosti (pretklinička ispitivanja i klinička ispitivanja)**

**I.2.5. Detaljni zahtjevi za različite vrste veterinarskih lijekova ili dokumentacije dozvola za stavljanje u promet**

**ODJELJAK II. ZAHTJEVI ZA VETERINARSKE LJEKOVE OSIM BIOLOŠKIH VETERINARSKIH LJEKOVA**

**II.1. Dio 1.: Sažetak dokumentacije**

**II.2. Dio 2.: Dokumentacija o kvalitetu (fizičko-hemijski, biološki ili mikrobiološki podaci)**

**II.2.A. Opis proizvoda**

**II.2.A.1. Kvalitativni i kvantitativni sastav**

**II.2.A.2. Razvoj proizvoda**

**II.2.B. Opis metode proizvodnje**

**II.2.C. Proizvodnja i kontrola polaznih materijala**

**II.2.C.1. Aktivne supstance**

**II.2.C.1.1. Aktivne supstance navedene u farmakopejama**

**II.2.C.1.2. Aktivne supstance koje nijesu navedene u farmakopeji**

**II.2.C.1.3. Fizičko-hemijska svojstva koja mogu uticati na bioraspoloživost**

**II.2.C.2. Pomoćne supstance**

**II.2.C.3. Pakovanje (kontejneri i sistemi zatvaranja)**

**II.2.C.3.1. Aktivna supstanca**

**II.2.C.3.2. Gotovi proizvod**

**II.2.C.4. Supstance biološkog porijekla**

**II.2.D. Kontrolna ispitivanja koja se sprovode na izolovanim međuproizvodima tokom proizvodnog procesa**

**II.2.E. Kontrolna ispitivanja gotovog proizvoda**

**II.2.E.1. Opšta svojstva gotovog proizvoda**

**II.2.E.2. Identifikacija i analiza aktivnih supstanci**

**II.2.E.3. Identifikacija i analiza komponenti pomoćnih supstanci**

**II.2.E.4. Mikrobiološke kontrole**

**II.2.E.5. Ujednačenost među serijama**

**II.2.E.6. Ostale kontrole**

**II.2F. Ispitivanja stabilnosti**

**II.2.F.1. Aktivne supstance**

**II.2.F.2. Gotovi proizvod**

**II.2.G. Ostale informacije**

**II.3. Dio 3.: Dokumentacija o bezbjednosti (ispitivanja bezbjednosti i ispitivanja na rezidue)**

**II.3.A. Ispitivanja bezbjednosti**

**II.3.A.1. Precizna identifikacija proizvoda i njegovih aktivnih supstanci**

**II.3.A.2. Farmakologija**

**II.3.A.2.1. Farmakodinamika**

**II.3.A.2.2. Farmakokinetika**

**II.3.A.3. Toksikologija**

**II.3.A.4. Ostali zahtjevi**

**II.3.A.4.1. Posebna ispitivanja**

**II.3.A.4.2. Opažanja kod ljudi**

**II.3.A.4.3. Razvoj rezistencije i povezani rizici kod ljudi**

**II.3.A.5. Bezbjednost korisnika**

**II.3.A.6. Procjena rizika za životnu sredinu**

**II.3.B. Ispitivanja na rezidue**

**II.3.B.1. Identifikacija proizvoda**

**II.3.B.2. Deplecija rezidua (metabolizam i kinetika rezidua)**

**II.3.B.3. Analitička metoda za rezidue**

**II.4. Dio 4.: Dokumentacija o efikasnosti (pretklinička ispitivanja i klinička ispitivanja)**

**II.4.A. Pretklinička ispitivanja**

**II.4.A.1. Farmakologija**

**II.4.A.1.1. Farmakodinamika**

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

**II.4.A.2. Razvoj rezistencije i povezani rizici kod životinja**

**II.4.A.3. Utvrđivanje i potvrda doze**

**II.4.A.4. Tolerancija kod ciljnih životinjskih vrsta**

**II.4.B. Klinička ispitivanja**

**II.4.B.1. Opšta načela**

## **II.4.B.2. Dokumentacija**

### **II.4.AB2.1. Rezultati pretkliničkih ispitivanja**

### **II.4.AB2.2. Rezultati kliničkih ispitivanja**

## **ODJELJAK III. ZAHTJEVI ZA BIOLOŠKE VETERINARSKJE LJEKOVE**

## **ODJELJAK III.a ZAHTJEVI ZA BIOLOŠKE VETERINARSKJE LJEKOVE OSIM IMUNOLOŠKIH VETERINARSKIH LJEKOVA**

### **III.a.1. Dio 1.: Sažetak dokumentacije**

### **III.a.2. Dio 2.: Dokumentacija o kvalitetu (fizičko-hemijski, biološki ili mikrobiološki podaci)**

#### **III.a.2.A. Opis proizvoda**

##### **III.a.2.A.1. Kvalitativni i kvantitativni sastav**

##### **III.a.2.A.2. Razvoj proizvoda**

##### **III.a.2.A.3. Karakterizacija**

###### **III.a.2.A.3.1. Potvrda strukture i druge osobine**

###### **III.a.2.A.3.2. Nečistoće**

#### **III.a.2.B. Opis metode proizvodnje**

#### **III.a.2.C. Proizvodnja i kontrola polaznih materijala**

##### **III.a.2.C.1. Polazni materijali navedeni u farmakopejama**

##### **III.a.2.C.2. Polazni materijali koji nijesu navedeni u farmakopeji**

###### **III.a.2.C.2.1. Polazni materijali biološkog porijekla**

###### **III.a.2.C.2.2. Polazni materijali koji nijesu biološkog porijekla**

#### **III.a.2.D. Kontrolna ispitivanja tokom proizvodnog procesa**

#### **III.a.2.E. Kontrolna ispitivanja gotovog proizvoda**

##### **III.a.2.E.1. Specifikacija gotovog proizvoda**

##### **III.a.2.E.2. Opisi metoda i validacija ispitivanja za puštanje u promet**

##### **III.a.2.E.3. Referentne norme ili materijali**

#### **III.a.2.F. Ujednačenost među serijama**

##### **III.a.2.F.1. Aktivna supstanca**

##### **III.a.2.F.2. Gotovi proizvod**

#### **III.a.2.G. Ispitivanja stabilnosti**

#### **III.a.2.H. Ostale informacije**

### **III.a.3. Dio 3.: Dokumentacija o bezbjednosti (ispitivanja bezbjednosti i ispitivanja na rezidue)**

#### **III.a.3.A. Ispitivanja bezbjednosti**

##### **III.a.3.A.1. Precizna identifikacija proizvoda i njegovih aktivnih supstanci:**

##### **III.a.3.A.2. Farmakologija**

###### **III.a.3.A.2.1. Farmakodinamika**

###### **III.a.3.A.2.2. Farmakokinetika**

##### **III.a.3.A.3. Toksikologija**

###### **III.a.3.A.3.1. Toksičnost jednokratne doze**

###### **III.a.3.A.3.2. Toksičnost ponovljenih doza**



- III.a.3.A.3.3. **Tolerancija kod ciljnih vrsta**
- III.a.3.A.3.4. **Reproduktivna toksičnost, uključujući razvojnu toksičnost**
- III.a.3.A.3.5. **Genotoksičnost**
- III.a.3.A.3.6. **Karcinogenost**
- III.a.3.A.3.7. **Izuzeci**
- III.a.3.A.4. **Ostali zahtjevi**
  - III.a.3.A.4.1. **Posebna ispitivanja**
  - III.a.3.A.4.2. **Opažanja kod ljudi**
  - III.a.3.A.4.3. **Razvoj rezistencije i povezani rizici kod ljudi**
- III.a.3.A.5. **Bezbjednost korisnika**
- III.a.3.A.6. **Procjena rizika za životnu sredinu**
  - III.a.3.A.6.1. **Procjena rizika koji za životnu sredinu predstavljaju veterinarski lijekovi koji ne sadrže genetski modifikovane organizme niti se od njih sastoje**
  - III.a.3.A.6.2. **Procjena rizika koji za životnu sredinu predstavljaju veterinarski lijekovi koji sadrže genetski modifikovane organizme ili se od njih sastoje**
- III.a.3.B. **Ispitivanja na rezidue**
  - III.a.3.B.1. **Identifikacija proizvoda**
  - III.a.3.B.2. **Deplecija rezidua**
  - III.a.3.B.3. **Analitička metoda za rezidue**
- III.a.4. **Dio 4.: Dokumentacija o efikasnosti (pretklinička ispitivanja i klinička ispitivanja)**
  - III.a.4.A. **Pretklinička ispitivanja**
    - III.a.4.A.1. **Farmakologija**
      - III.a.4.A.1.1. **Farmakodinamika**
      - III.a.4.A.1.2. **Farmakokinetika**
    - III.a.4.A.2. **Razvoj rezistencije i povezani rizici kod životinja**
    - III.a.4.A.3. **Utvrđivanje i potvrda doze**
    - III.a.4.A.4. **Tolerancija kod ciljnih životinjskih vrsta**
  - III.a.4.B. **Klinička ispitivanja**
    - III.a.4.B.1. **Opšta načela**
    - III.a.4.B.2. **Dokumentacija**
      - III.a.4.B.2.1. **Rezultati pretkliničkih ispitivanja**
      - III.a.4.B.2.2. **Rezultati kliničkih ispitivanja**

## **ODJELJAK III.b ZAHTJEVI ZA IMUNOLOŠKE VETERINARSKE LJEKOVE**

- III.b.1. **Dio 1.: Sažetak dokumentacije**
- III.b.2. **Dio 2.: Dokumentacija o kvalitetu (fizičko-hemijski, biološki i mikrobiološki podaci)**
  - III.b.2.A. **Opis proizvoda**
    - III.b.2.A.1. **Kvalitativni i kvantitativni sastav**
    - III.b.2.A.2. **Razvoj proizvoda**
  - III.b.2.B. **Opis metode proizvodnje**
  - III.b.2.C. **Proizvodnja i kontrola polaznih materijala**
    - III.b.2.C.1. **Polazni materijali navedeni u farmakopejama**

**III.b.2.C.2. Polazni materijali koji nijesu navedeni u farmakopeji**

**III.b.2.C.2.1. Polazni materijali biološkog porijekla**

**III.b.2.C.2.2. Polazni materijali koji nijesu biološkog porijekla**

**III.b.2.D. Kontrolna ispitivanja tokom proizvodnog procesa**

**III.b.2.E. Kontrolna ispitivanja gotovog proizvoda**

**III.b.2.F. Ujednačenost među serijama**

**III.b.2.G. Ispitivanja stabilnosti**

**III.b.2.H. Ostale informacije**

**III.b.3. Dio 3.: Dokumentacija o bezbjednosti (ispitivanja bezbjednosti i ispitivanja na rezidue)**

**III.b.3.A. Opšti zahtjevi**

**III.b.3.B. Pretklinička ispitivanja**

**III.b.3.C. Klinička ispitivanja**

**III.b.3.D. Procjena rizika za životnu sredinu**

**III.b.3.E. Procjena potrebna za veterinarske lijekove koji sadrže genetski modifikovane organizme ili se od njih sastoje**

**III.b.3.F. Ispitivanja na rezidue koja treba uvrstiti u pretklinička ispitivanja**

**III.b.4. Dio 4.: Dokumentacija o efikasnosti (pretklinička ispitivanja i klinička ispitivanja)**

**III.b.4.A. Opšti zahtjevi**

**III.b.4.B. Pretklinička ispitivanja**

**III.b.4.C. Klinička ispitivanja**

**ODJELJAK IV. USLOVI ZA POSEBNE ZAHTJEVE ZA IZDAVANJE DOZVOLE ZA STAVLJANJE U PROMET**

**IV.1. Zahtjevi za generičke veterinarske lijekove**

**IV.2. Zahtjevi za hibridne veterinarske lijekove**

**IV.3. Zahtjevi za kombinovane veterinarske lijekove**

**IV.4. Zahtjevi koji se baziraju na informisanom pristanku**

**IV.5. Zahtjevi koji se baziraju na bibliografskim podacima**

**IV.6. Zahtjevi za ograničena tržišta**

**IV.7. Zahtjevi u izuzetnim okolnostima**

**ODJELJAK V. USLOVI ZA IZDAVANJE ZAHTJEVA ZA DOZVOLU ZA STAVLJANJE U PROMET POJEDINIH VETERINARSKIH LJEKOVA**

**V.1. Veterinarski lijekovi namijenjeni novim terapijama**

**V.1.1. Opšti zahtjevi**

**V.1.2. Zahtjevi u pogledu kvaliteta**

**V.1.3. Bezbjednosni zahtjevi**

**V.1.4. Zahtjevi efikasnosti**

**V.1.5. Posebni zahtjevi za podatke za posebne vrste proizvoda namijenjenih novim terapijama**

**V.1.5.1. Načela**

**V.1.5.2. Veterinarski lijekovi namijenjeni genskim terapijama**

**V.1.5.3. Veterinarski lijekovi za regenerativnu medicinu, inženjering tkiva i ćelijsku terapiju**

**V.1.5.4. Veterinarski lijek posebno osmišljen za terapiju bakteriofagima**

**V.1.5.5. Veterinarski lijek dobijen nanotehnologijom**

**V.1.5.6. Proizvodi namijenjeni antisense RNK terapiji i terapiji RNK interferencijom**

**V.2. Glavni dokument za antigen vekcine**

**V.3. Dokumentacija za više sojeva**

**V.4. Platformska tehnologija vakcina**

**V.5. Odobreni homeopatski veterinarski lijekovi**

**ODJELJAK I.**

**OPŠTA NAČELA I ZAHTJEVI**

**I.1. Opšta načela**

I.1.1. Dokumentacija koja se prilaže uz zahtjev za izdavanje dozvole za stavljanje u promet u skladu s članom 8. i članovima od 18. do 25. podnosi se u skladu sa zahtjevima iz ovog Priloga, te se u njoj u obzir uzimaju smjernice koje je objavila Komisija i zahtjevi elektronskog formata koje je objavila Agencija.

I.1.2. Pri prikupljanju dokumentacije za podnošenje zahtjeva za izdavanje dozvole za stavljanje u promet podnosioci u obzir uzimaju i najnovija veterinarsko-medicinska saznanja i naučne smjernice u vezi sa kvalitetom, bezbjednošću i efikasnošću veterinarskih lijekova koje je objavila Agencija.

I.1.3. Za veterinarske lijekove sve su relevantne monografije Evropske farmakopeje, uključujući opšte monografije i opšta poglavlja, primjenjive na odgovarajuće djelove dokumentacije.

I.1.4. Postupci proizvodnje aktivnih supstanci i gotovog proizvoda moraju biti u skladu s dobrom proizvođačkom praksom.

I.1.5. U zahtjev se uključuju sve informacije relevantne za procjenjivanje datog veterinarskog lijeka, bile one povoljne ili nepovoljne za proizvod. Naročito se navode svi relevantni detalji o svim nepotpunim ili nedovršenim studijama ili ispitivanjima u vezi s veterinarskim lijekom.

▼M2

I.1.6. Farmakološka, toksikološka, ispitivanja na residue i pretklinička ispitivanja bezbjednosti sprovode se u skladu sa odredbama o dobroj laboratorijskoj praksi utvrđenim u direktivama 2004/10/EZ<sup>1</sup> i 2004/9/EZ<sup>2</sup> Evropskog parlamenta i Savjeta.

▼M1

I.1.7. Svi eksperimenti na životinjama sprovode se uzimajući u obzir načela utvrđena u Direktivi 2010/63/EU, nezavisno od mjesta izvođenja eksperimenta.

I.1.8. U dokumentaciji se u zasebnom dokumentu navodi procjena rizika za životnu sredinu povezana sa puštanjem u promet veterinarskih lijekova koji sadrže genetski modifikovane organizme (GMO) u smislu člana 2. Direktive 2001/18/EZ ili se od njih sastoje. Informacije se predstavljaju u skladu s odredbama Direktive 2001/18/EZ, uzimajući u obzir smjernice koje je objavila Komisija.

---

<sup>1</sup> Direktiva 2004/10/EZ Evropskog parlamenta i Savjeta od 11. februara 2004. o usklađivanju zakona i ostalih propisa u vezi primjene načela dobre laboratorijske prakse i provjere njihove primjene u ispitivanju hemijskih supstanci (SL L 50, 20.2.2004., str. 44.)

<sup>2</sup> Direktiva 2004/9/EZ Evropskog parlamenta i Savjeta od 11. februara 2004. o nadzoru i provjeri dobre laboratorijske prakse (DLP) (SL L 50, 20.2.2004., str. 28.)

I.1.9. Podnosilac zahtjeva u dijelu 1. dokumentacije zahtjeva za izdavanje dozvole za stavljanje u promet potvrđuje da svi dostavljeni podaci relevantni za kvalitet, bezbjednost i efikasnost veterinarskog lijeka, uključujući javno dostupne podatke, ne podliježu zaštiti tehničke dokumentacije.

## **I.2. Zahtjevi u pogledu sastava dokumentacije**

Sva dokumentacija zahtjeva za izdavanje dozvole za stavljanje u promet veterinarskog lijeka mora da sadrži sljedeće sastavne djelove:

### **I.2.1. Dio 1.: Sažetak dokumentacije**

Dio 1. uključuje administrativne informacije navedene u Prilogu I., konkretno:

(a) dio 1.A: tačke od 1. do 4. i od 6.1. do 6.4.;

(b) dio 1.B: tačka 5.;

(c) dio 1.C: tačka 6.5.

Kada je riječ o dijelu 1.B tački 5.1. u vezi sa članom 35. stavom 1. tačkom (l), zahtjev u kojem se predlaže klasifikacija veterinarskog lijeka u „grupu onih koji se ne izdaju na veterinarski recept” mora uključivati kritičko preispitivanje svojstava proizvoda kako bi se opravdala prikladnost te klasifikacije uzimajući u obzir bezbjednost kod ciljnih i neciljnih životinja, javno zdravlje i bezbjednost za životnu sredinu, kako je navedeno prema kriterijumima iz člana 34. stava 3. tačaka od (a) do (g).

Svaki kritički izvještaj eksperata sastavlja se vodeći računa o naučnim saznanjima u trenutku podnošenja zahtjeva. Izvještaji sadrže procjenu raznih testiranja i ispitivanja, koja čine dokumentaciju dozvole za stavljanje u promet i obuhvataju sve aspekte koji su važni za procjenu kvaliteta, bezbjednosti i efikasnosti veterinarskog lijeka. Sadrže detaljne rezultate podnesenih testiranja i ispitivanja, te tačne bibliografske bilješke. Dostavljaju se kopije navedenih bibliografskih bilješki.

Kritički izvještaj eksperata mora potpisati i datirati autor izvještaja, a potrebno je priložiti i informacije o obrazovanju autora, njegovoj dodatnoj edukaciji i stručnom iskustvu. Potrebno je jasno navesti u kojem su poslovnom odnosu autor i podnosilac zahtjeva.

Kritički izvještaji eksperata i dodaci sadrže tačna i jasna upućivanja na informacije koje se nalaze u tehničkoj dokumentaciji.

Kada se dio 2. predstavlja u formatu zajedničkog tehničkog dokumenta (CTD), za kritički izvještaj eksperata o kvalitetu upotrebljava se sveukupni sažetak o kvalitetu.

Za djelove 3. i 4. Kritički izvještaj eksperata uključuje i tablični prikaz sažetka cjelokupne tehničke dokumentacije i svih relevantnih podataka koji su dostavljeni.

### **I.2.2. Dio 2.: Dokumentacija o kvalitetu (fizičko-hemijski, biološki ili mikrobiološki podaci)**

1. Farmaceutski podaci o kvalitetu (fizičko-hemijski, biološki ili mikrobiološki podaci) za aktivne supstance i za gotov veterinarski lijek obuhvataju informacije o proizvodnom procesu, karakterizaciji i svojstvima, postupcima i zahtjevima za kontrolu kvaliteta, stabilnosti, kao i opis sastava, razvoja i izgleda veterinarskog lijeka.

2. Primjenjive su sve monografije, uključujući posebne monografije, opšte monografije i opšta poglavlja Evropske farmakopeje. Za imunološke veterinarske lijekove primjenjive su sve monografije, uključujući posebne monografije, opšte monografije i opšta poglavlja Evropske farmakopeje, osim ako je drugačije opravdano. Ako monografija Evropske farmakopeje ne postoji, primjenjuje se monografija države članice. Ako supstanca nije opisana ni u Evropskoj farmakopeji, ni u farmakopeji neke od država članica, može se prihvatiti usklađenost sa monografijom farmakopeje treće zemlje ako se dokaže njezina prikladnost; u takvim slučajevima podnosilac zahtjeva podnosi kopiju monografije uz priložen prevod, ako je to

primjereno. Prilažu se podaci koji pokazuju da monografija omogućuje primjerenu kontrolu kvaliteta supstance.

3. Ako se upotrebljavaju ispitivanja koja nijesu navedena u farmakopeji, potrebno je opravdati upotrebu tih ispitivanja tako da se dostave dokazi o tome da bi materijali, da se ispituju u skladu s farmakopejom, ispunjavali zahtjeve u pogledu kvaliteta koje propisuje relevantna monografija farmakopeje.

4. Svi postupci ispitivanja za analizu i kontrolu kvaliteta uzimaju u obzir utvrđene smjernice i zahtjeve. Potrebno je priložiti rezultate studija validacije. Svi postupci ispitivanja opisuju se s dovoljno pojedinosti da bi se mogli ponoviti u kontrolnim ispitivanjima, koja se sprovode na zahtjev nadležnog tijela i kako bi ih nadležno tijelo moglo pravilno procijeniti. Npr. en se način opisuje sva posebna oprema ili aparati koji bi se mogli upotrebljavati, s priloženim dijagramom prema potrebi. Uz formule laboratorijskih reagensa treba, prema potrebi, navesti metodu pripreme. U slučaju postupaka ispitivanja uključenih u Evropsku farmakopeju ili farmakopeju neke od država članica, taj se opis može zamijeniti detaljnim upućivanjem na datu farmakopeju.

5. Ako je dostupan, upotrebljava se hemijski i biološki referentni materijal Evropske farmakopeje. Ako se upotrebljavaju ostali referentni preparati i standardi, moraju se detaljno identifikovati i opisati.

6. Farmaceutski podaci o kvalitetu (fizičko-hemijski, biološki ili mikrobiološki podaci) o aktivnoj supstanci i/ili gotovom proizvodu smiju biti uključeni u dokumentaciju u obliku zajedničkog tehničkog dokumenta (CTD).

7. Za biološke veterinarske lijekove, uključujući imunološke proizvode, u dokumentaciju se uključuju podaci o rastvaračima koji su potrebni za pripremu preparata konačnog proizvoda. Biološki veterinarski lijek smatra se jednim proizvodom čak i kada je potrebno više od jednog rastvarača kako bi se napravili različiti preparati konačnog proizvoda, koji se može primjenjivati različitim putevima ili načinima. Rastvarači koji se isporučuju s biološkim veterinarskim lijekovima mogu se pakovati zajedno sa aktivnom supstancom ili odvojeno.

8. U skladu s Direktivom 2010/63/EU i Evropskom konvencijom o zaštiti kičmenjaka koji se koriste u eksperimentalne i druge naučne svrhe, ispitivanja se sprovode postupcima za koje je potreban najmanji broj životinja i koji uzrokuju najmanje boli, patnje, stresa ili trajnih oštećenja. Ako je moguće, zamjensko ispitivanje *in vitro* upotrebljava se kada se njime mogu zamijeniti životinje ili upotrijebiti manji broj životinja ili umanjiti patnja.

### **I.2.3. Dio 3.: Dokumentacija o bezbjednosti (ispitivanja bezbjednosti i ispitivanja na rezidue)**

1. Dokumentacija o ispitivanjima bezbjednosti uključuje sljedeće:

(a) objedinjeni izvještaj o ispitivanjima koja su sprovedena u skladu s ovim dijelom, s detaljnim upućivanjima na objavljenu literaturu koja sadrži objektivnu raspravu svih dobijenih rezultata. Izostavljanje bilo kojih pretraga ili ispitivanja i uključivanje neke druge vrste studije potrebno je naznačiti i raspraviti;

▼M2

(b) izjavu o primjeni dobre laboratorijske prakse u pretkliničkim ispitivanjima bezbjednosti, ako je primjenjivo, uz analizu doprinosa koji bilo koje ispitivanje u kojem se ne primjenjuje dobra laboratorijska praksa može donijeti sveukupnoj procjeni rizika, te opravdanje za neprimjenjivanje dobre laboratorijske prakse.

▼M1

2. Dokumentacija uključuje sljedeće:

- (a) popis svih studija i ispitivanja uključenih u dokumentaciju;
- (b) opravdanje za neuključivanje određene vrste studija i ispitivanja;
- (c) objašnjenje za uključivanje neke druge vrste studije ili ispitivanja;
- (d) analizu doprinosa koji bilo koje ispitivanje u kojem se ne primjenjuje dobra laboratorijska praksa može donijeti sveukupnoj procjeni rizika i opravdanje za neprimjenjivanje dobre laboratorijske prakse.

#### **I.2.4. Dio 4.: Dokumentacija o efikasnosti (pretklinička ispitivanja i klinička ispitivanja)**

1. Dokumentacija o efikasnosti uključuje svu pretkliničku i kliničku dokumentaciju, bila ona povoljna ili nepovoljna za veterinarske lijekove, kako bi se omogućila potpuna objektivna procjena odnosa koristi i rizika proizvoda.

2. Dokumentacija o ispitivanjima efikasnosti uključuje sljedeće:

(a) objedinjeni izvještaj o ispitivanjima koja su sprovedena u skladu s ovim dijelom, s detaljnim upućivanjima na objavljenu literaturu koja sadrži objektivnu raspravu svih dobijenih rezultata. Izostavljanje bilo kojih pretraga, ili ispitivanja i uključivanje neke druge vrste studije potrebno je naznačiti i raspraviti;

##### **▼M2**

(b) izjavu o primjeni dobre laboratorijske prakse u pretkliničkim ispitivanjima bezbjednosti, ako je primjenjivo, uz analizu doprinosa koji bilo koje ispitivanje u kojem se ne primjenjuje dobra laboratorijska praksa može donijeti sveukupnoj procjeni rizika, te opravdanje za neprimjenjivanje dobre laboratorijske prakse.

##### **▼M1**

3. Dokumentacija uključuje sljedeće:

- (a) popis svih ispitivanja uključenih u dokumentaciju;
- (b) opravdanje za neuključivanje određene vrste ispitivanja;
- (c) objašnjenje za uključivanje neke druge vrste ispitivanja.

4. Svrha ispitivanja opisanih u ovom dijelu je dokazivanje efikasnosti veterinarskog lijeka. Sve tvrdnje podnosioca zahtjeva koje se odnose na svojstva, efekte i upotrebu proizvoda moraju u potpunosti biti potkrijepljene nalazima specifičnih ispitivanja koji se nalaze u zahtjevu za izdavanje dozvole za stavljanje u promet.

5. Sva ispitivanja efikasnosti sprovode se u skladu s potpuno razmotrenim detaljnim protokolom koji se prije početka ispitivanja bilježi pisanim putem. Dobrobit eksperimentalnih životinja podvrgava se veterinarskom nadzoru i u potpunosti se uzima u obzir tokom izrade bilo kojeg protokola ispitivanja i tokom sprovođenja ispitivanja.

6. Klinička ispitivanja (terenska ispitivanja) sprovode se u skladu s uspostavljenim načelima dobre kliničke prakse, osim ako je drugačije opravdano.

7. Prije početka svakog terenskog ispitivanja potrebno je dobiti i dokumentovati informisani pristanak vlasnika životinja koje se upotrebljavaju u ispitivanju. Vlasnik životinja posebno se pisanim putem obavještava o posljedicama koje učestvovanje u ispitivanju ima na kasnije uklanjanje liječenih životinja ili dobijanje hrane od liječenih životinja.

#### **I.2.5. Detaljni zahtjevi za različite vrste veterinarskih lijekova ili dokumentacije dozvole za stavljanje u promet**

1. Detaljni zahtjevi za različite vrste veterinarskih lijekova ili posebne vrste dokumentacije dozvole za stavljanje u promet navedeni su u sljedećim odjeljcima ovog Priloga:

- (a) u odjeljku II. opisani su standardizovani uslovi za zahtjeve za veterinarske lijekove, osim bioloških veterinarskih lijekova;
- (b) u odjeljku III. opisani su standardizovani uslovi za zahtjeve za biološke veterinarske lijekove:
  - i. u odjeljku III. tački (a) opisani su standardizovani uslovi za zahtjeve za biološke veterinarske lijekove osim imunoloških veterinarskih lijekova;
  - ii. u odjeljku III. tački (b) opisani su standardizovani uslovi za zahtjeve za imunološke veterinarske lijekove;
- (c) u odjeljku IV. opisani su zahtjevi u pogledu dokumentacije za posebne vrste dokumentacije dozvole za stavljanje u promet;
- (d) u odjeljku IV. opisani su zahtjevi u pogledu dokumentacije za posebne vrste veterinarskih lijekova.

## ODJELJAK II.

### **ZAHTJEVI ZA VETERINARSKE LJEKOVE OSIM BIOLOŠKIH VETERINARSKIH LJEKOVA**

Sljedeći detaljni zahtjevi primjenjuju se na veterinarske lijekove osim bioloških veterinarskih lijekova, ako nije drugačije utvrđeno u odjeljku IV.

#### **II.1. Dio 1.: Sažetak dokumentacije**

Vidjeti odjeljak I.

#### **II.2. Dio 2.: Dokumentacija o kvalitetu (fizičko-hemijski, biološki ili mikrobiološki podaci)**

##### **II.2.A. Opis proizvoda**

###### **II.2.A.1. Kvalitativni i kvantitativni sastav**

1. Kvalitativni sastav svih sastojaka medicinskog proizvoda znači oznaka ili opis:

- (a) jedne ili više aktivnih supstance;
- (b) pomoćnih supstanci, sastojaka pomoćnih supstanci, bez obzira na njihovu prirodu ili upotrijebljenu količinu, uključujući boje, konzervanse, adjuvanse, stabilizatore, zgušnjivače, emulgatore, pojačivače ukusa i arome;
- (c) drugih sastojaka, namijenjenih gutanju ili drugom načinu primjene na životinjama, spoljnih omotača veterinarskih lijekova, poput kapsula, želatinskih kapsula, intraruminalnih sredstava;
- (d) svih relevantnih podataka koji se odnose na unutrašnje pakovanje i, prema potrebi, spoljnje pakovanje te, ako je to primjereno, njegov način zatvaranja, zajedno s pojedinostima o priboru s kojim se veterinarski lijek upotrebljava ili daje i koji se dostavlja s proizvodom.

2. Uobičajena terminologija koja treba da se upotrebljava za opis sastojaka veterinarskih lijekova, nezavisno od primjene ostalih odredbi člana 8.:

- (a) u pogledu supstanci koje se javljaju u Evropskoj farmakopeji ili, ako se tamo ne pojavljuju, u nacionalnoj farmakopeji neke od država članica, glavni naslov na zaglavlju monografije s upućivanjem na datu farmakopeju;
- (b) u pogledu drugih supstanci, međunarodni nezaštićeni naziv (INN) koji preporučuje Svjetska zdravstvena organizacija (SZO), uz koji se može navesti drugi nezaštićeni naziv ili, ako to nije moguće, tačna naučna oznaka;
- (c) sastojci koji nemaju međunarodni nezaštićeni naziv ni tačnu naučnu oznaku opisuju se navodeći kako su i od čega napravljeni, te se prema potrebi prilažu sve druge relevantne pojedinosti;
- (d) u pogledu boja, oznaka sa koda „E”, koji im je dodijeljen Direktivom 2009/35/EZ Evropskog parlamenta i Savjeta.

3. Kako bi se za sve aktivne i pomoćne supstance veterinarskih lijekova dao kvantitativni sastav, potrebno je, zavisno od farmaceutskog oblika, navesti masu, ili broj jedinica biološke aktivnosti, ili po jedinici doze ili po jedinici mase ili volumena, i to od svake aktivne i pomoćne supstance.

4. Jedinice biološke aktivnosti upotrebljavaju se za supstance koje se ne mogu hemijski definisati. Ako je definisana međunarodna jedinica biološke aktivnosti, potrebno ju je koristiti. Ako međunarodna jedinica nije definisana, jedinice biološke aktivnosti izražavaju se na takav način da obezbijede nedvosmislenu informaciju o aktivnosti supstance koristeći, ako je to primjenjivo, jedinice Evropske farmakopeje.

5. Kvantitativni se sastav dopunjuje:

(a) u pogledu preparata za jednokratnu primjenu: masom ili jedinicama biološke aktivnosti svake aktivne supstance u kontejneru jedinice, uzimajući u obzir iskoristivi volumen proizvoda, nakon otapanja u tečnosti, ako je to primjereno;

(b) u pogledu veterinarskih lijekova koji se daju u kapljicama: masom ili jedinicama biološke aktivnosti svake aktivne supstance sadržane u kapljici, ili sadržane u određenom broju kapljica koji odgovara 1 ml ili 1 g preparata;

(c) u pogledu farmaceutskih oblika koji se daju u mjerenim količinama: masom ili jedinicama biološke aktivnosti svake aktivne supstance po mjerenoj količini.

6. Aktivne supstance zastupljene u obliku spojeva ili derivata opisuju se kvantitativno prema njihovoj ukupnoj masi, a ako je to neophodno ili relevantno, prema masi aktivnog dijela ili aktivnih djelova molekula.

7. Za veterinarske lijekove koji sadrže aktivnu supstancu koja je prvi put predmet zahtjeva za izdavanje dozvole za stavljanje u promet u Uniji, sistematski se u obliku mase aktivnog dijela ili aktivnih djelova molekula izražava kvantitativna izjava o aktivnoj supstanci koja je so ili hidrat. Svi kasnije odobreni veterinarski lijekovi u državama članicama za istu aktivnu supstancu treba da imaju kvantitativni sastav naveden na isti način.

#### **II.2.A.2. Razvoj proizvoda**

1. Potrebno je pružiti objašnjenje odabira sastava, sastojaka, pakovanja i predviđene funkcije pomoćnih supstanci u gotovom proizvodu, kao i metode proizvodnje, uključujući obrazloženje odabira metode i detalja sterilizacionih procesa i/ili aseptičnih postupaka koji se upotrebljavaju u gotovom proizvodu. Uz to objašnjenje prilažu se naučni podaci o farmaceutskom razvoju. Potrebno je navesti i bilo kakvu dotrajnost, uz obrazloženje. Mikrobiološka svojstva (mikrobiološka čistoća i antimikrobna aktivnost), te uputstva za upotrebu treba da budu dokazano primjereni za namijenjenu upotrebu veterinarskog lijeka kako je navedeno u dokumentaciji zahtjeva za izdavanje dozvole za stavljanje u promet.

2. Podnosi se ispitivanje međudjelovanja između gotovog proizvoda i primarne ambalaže kad god se rizik takvog međudjelovanja smatra mogućim, posebno kad je riječ o injekcionim preparatima.

3. Predložene veličine pakovanja moraju se opravdati u pogledu predloženog puta primjene, doziranja i ciljne vrste, posebno za antimikrobne (aktivne) supstance.

4. Ako se dozer isporučuje sa gotovim proizvodom, mora se dokazati tačnost mjerenja doza.

5. Ako se preporučuje upotreba pratećeg ispitivanja s gotovim proizvodom (npr. dijagnostički test), navode se relevantne informacije o ispitivanju.

6. Za veterinarske lijekove koji su namijenjeni za miješanje sa hranom za životinje daju se informacije o odnosu, uputstvu za miješanje, homogenosti unutar hrane za životinje i podudarnosti/prikladnosti za hranu za životinje.



## **II.2.B. Opis metode proizvodnje**

1. Opis metode proizvodnje koji se u skladu s članom 8. prilaže uz zahtjev za izdavanje dozvole za stavljanje u promet mora biti sastavljen tako da pruža zadovoljavajući pregled prirode korišćenih postupaka.

2. U tu svrhu opis metode proizvodnje uključuje barem:

(a) stvarnu proizvodnu formulu za predložene komercijalne veličine serije, s kvantitativnim podacima o svim upotrijebljenim supstancama. Navode se sve supstance koje mogu nestati tokom proizvodnje; bilo kakva dotrajalost navodi se uz obrazloženje;

(b) opis raznih faza proizvodnje s informacijama o radnim uslovima procesa, u narativnom obliku i s dijagramom toka procesa;

(c) u slučaju neprekinute proizvodnje, sve pojedinosti o preduzetim mjerama predostrožnosti radi obezbjeđivanja homogenosti gotovog proizvoda. Navode se informacije o tome kako se definiše serija (npr., kao razdoblje ili količina proizvoda i može se izraziti u obliku raspona);

(d) popis kontrola tokom proizvodnje, uključujući fazu proizvodnje u kojoj se sprovode i načela za prihvatanje;

(e) eksperimentalna ispitivanja za validaciju proizvodnog procesa i, ako je to primjereno, plan validacije procesa za serije proizvodnog nivoa;

(f) za sterilne proizvode, ako se koriste uslovi sterilizacije koji nijesu u farmakopeji, pojedinosti o sterilizacionim procesima i/ili aseptičnim postupcima koji se u tu svrhu koriste.

## **II.2.C. Proizvodnja i kontrola polaznih materijala**

1. Za potrebe ove tačke „polazni materijali” znači sve aktivne supstance, pomoćne supstance i pakovanja (unutrašnje pakovanje sa sistemom zatvaranja i, ako je primjenjivo, spoljnje pakovanje i dozer koji se isporučuje s veterinarskim lijekom).

2. Dokumentacija uključuje specifikacije i informacije o ispitivanjima koja treba da se sprovedu radi kontrole kvaliteta svih serija polaznih materijala.

3. Rutinska ispitivanja na polaznim materijalima sprovode se na način naveden u dokumentaciji.

4. Ako Evropski direktorat za kvalitet lijekova i zdravstvenu njegu za neki polazni materijal, aktivnu supstancu ili pomoćnu supstancu izdaje potvrdu o prikladnosti, ta potvrda sadrži upućivanje na relevantnu monografiju Evropske farmakopeje.

5. Ako se upućuje na potvrdu o prikladnosti, proizvođač pisanim putem podnosiocu zahtjeva daje garanciju da proizvodni proces od trenutka kada je Evropski direktorat za kvalitet lijekova i zdravstvenu njegu izdao potvrdu o prikladnosti nije modifikovan. Ako je polje „okvir pristupa” na potvrdi ispunjeno i potpisano, taj se zahtjev smatra ispunjenim bez dodatnih garancija.

6. Kako bi se dokazala usklađenost s utvrđenim specifikacijama, prilažu se potvrde o analizi za polazne materijale.

### **II.2.C.1. Aktivne supstance**

1. Potrebni podaci dostavljaju se na jedan od tri načina navedenih u tačkama od 2. do 4.

2. Dostavljaju se sljedeće pojedinosti:

(a) navode se podaci o identitetu, strukturi, te popis fizičko-hemijskih i drugih relevantnih svojstava aktivne supstance, posebno fizičko-hemijskih svojstava koja potencijalno utiču na bezbjednost i efikasnost aktivne supstance. Ako je relevantno, dokaz molekularne strukture uključuje shematski aminokiselinski slijed i relativnu molekulsku masu;

(b) informacije o proizvodnom procesu uključuju opis proizvodnog procesa aktivne supstance što predstavlja obavezu podnosioca zahtjeva za proizvodnju aktivne supstance. Navode se svi materijali koji su potrebni radi proizvodnje aktivne (aktivnih) supstance, navodeći gdje se u procesu svaki materijal koristi. Dostavljaju se informacije o kvalitetu i kontroli tih materijala. Dostavljaju se informacije koje pokazuju da materijali udovoljavaju standardima koji su primjereni za njihovu namijenjenu upotrebu;

(c) informacije o kontroli kvaliteta sadrže ispitivanja (uključujući načela za prihvatanje) koja se sprovode pri svakoj kritičnoj fazi, informacije o kvalitetu i kontroli međuproizvoda i validaciji procesa i/ili evaluacione studije, zavisno od slučaja. One sadrže i validacione podatke za analitičke metode koje se primjenjuju na aktivnu supstancu, ako je to primjereno;

(d) informacije o nečistoćama sadrže informacije o predvidljivim nečistoćama zajedno s nivoima i naravi uočenih nečistoća. One prema potrebi sadrže i informacije o bezbjednosti tih nečistoća.

### 3. Glavni dokument za aktivnu supstancu

Za nebiološku aktivnu supstancu podnosilac zahtjeva može dogovoriti da proizvođač aktivne supstance informacije o aktivnoj supstanci iz tačke 2. dostavi direktni nadležnim tijelima kao glavni dokument za aktivnu supstancu. U tom slučaju proizvođač aktivne supstance podnosiocu zahtjeva pruža sve podatke (dio glavnog dokumenta za aktivnu supstancu koji pripada podnosiocu zahtjeva) koji bi mu mogli biti nužni za preuzimanje odgovornosti za veterinarski lijek. U dokumentaciju medicinskog proizvoda uključuje se kopija podataka koje je proizvođač aktivne supstance dostavio podnosiocu zahtjeva. Proizvođač aktivne supstance pisanim putem podnosiocu zahtjeva potvrđuje da će obezbijediti ujednačenost među serijama i da neće modifikovati proizvodni proces, ni specifikacije, a da o tome ne obavijesti podnosioca zahtjeva.

4. Potvrda o prikladnosti koju izdaje Evropski direktorat za kvalitet lijekova i zdravstvenu njegu Dostavljaju se potvrda o prikladnosti i svi dodatni podaci relevantni za farmaceutski oblik koji nijesu obuhvaćeni potvrdom o prikladnosti.

## II.2.C.1.1. Aktivne supstance navedene u farmakopejama

1. Za aktivne supstance koje ispunjavaju zahtjeve Evropske farmakopeje ili, ako monografija Evropske farmakopeje ne postoji, farmakopeje jedne od država članica smatra se da su u dovoljnoj mjeri u skladu s članom 8. U tom se slučaju umjesto opisa analitičkih metoda i postupaka u svakom relevantnom odjeljku navodi odgovarajuće upućivanje na datu farmakopeju.

2. U slučajevima kada je specifikacija sadržana u monografiji Evropske farmakopeje ili nacionalne farmakopeje neke od država članica nedovoljna da bi obezbijedila kvalitet supstance, nadležna tijela mogu od podnosioca zahtjeva zatražiti primjerenije specifikacije, uključujući načela za prihvatanje za specifične nečistoće s validiranim postupcima ispitivanja.

3. Nadležna tijela obavještavaju tijela koja su odgovorna za datu farmakopeju. Nosilac dozvole za stavljanje u promet tijelima te farmakopeje obezbjeđuje pojedinosti o navodnoj nedovoljnosti i dodatnim primijenjenim specifikacijama.

## II.2.C.1.2. Aktivne supstance koje nijesu navedene u farmakopeji

1. Aktivne supstance koje nijesu navedene ni u jednoj farmakopeji opisuju se u obliku monografije pod sljedećim naslovima:

(a) uz naziv sastojka koji ispunjava zahtjeve iz dijela II.2.A.1. tačke 2. dodaju se svi trgovački ili naučni sinonimi;

(b) uz definiciju supstance, određenu na način koji je sličan onome korišćenom u Evropskoj farmakopeji, prilaže se nužni dokaz pojašnjenja, posebno u pogledu molekularne strukture. Ako

se supstance mogu opisati samo prema njihovoj metodi proizvodnje, opis treba biti dovoljno detaljan kako bi se karakterizirala supstanca koja je i po sastavu i po efektu konstantna;

(c) postupci identifikacije mogu biti opisani u obliku potpunih tehnika kako se koriste za proizvodnju supstance te u obliku ispitivanja koja se trebaju rutinski sprovesti;

(d) ispitivanja čistoće opisuju se u odnosu na svaku pojedinačnu predvidljivu nečistoću, posebno one koje mogu imati štetni efekat te, ako je to neophodno, one koje, uzimajući u obzir kombinaciju supstance na koje se zahtjev odnosi, mogu štetno djelovati na stabilnost proizvoda ili iskriviti analitičke nalaze;

(e) opisuju se ispitivanja i načela za prihvatanje za kontrolu parametara koji su relevantni za gotovi proizvod, kao što je sterilnost, a metode se validiraju prema potrebi;

(f) kad je riječ o složenim supstancama biljnog ili životinjskog porijekla, potrebno je razlikovati slučajeve u kojima višestruki farmakološki efekti zahtijevaju hemijsku, fizičku ili biološku kontrolu osnovnih komponenti, te slučajeve supstance koje sadrže jednu ili više grupa osnovnih sastojaka koji imaju sličnu aktivnost, u odnosu na koje se može prihvatiti sveukupni postupak analize.

2. Ti podaci pokazuju da je predloženi niz postupaka ispitivanja dovoljan za kontrolu kvaliteta aktivne supstance iz definisanog izvora.

#### **II.2.C.1.3. Fizičko-hemijska svojstva koja mogu uticati na bioraspoloživost**

Sljedeći podaci koji se odnose na aktivne supstance treba da budu dostavljeni kao dio opšteg opisa aktivnih supstanci ako bioraspoloživost veterinarskog lijeka zavisi od njih:

(a) kristalni oblik i topljivost;

(b) veličina čestica;

(c) stanje hidracije;

(d) koeficijent raspodjele ulja/vode;

(e) vrijednosti pK/pH.

Tačke od (a) do (c) nijesu primjenjive na supstance koje se koriste isključivo kao rastvori.

#### **II.2.C.2. Pomoćne supstance**

1. Za pomoćne supstance koje ispunjavaju zahtjeve Evropske farmakopeje ili, ako monografija Evropske farmakopeje ne postoji, farmakopeje jedne od država članica smatra se da su u dovoljnoj mjeri u skladu s članom 8. U tom se slučaju umjesto opisa analitičkih metoda i postupaka u svakom relevantnom odjeljku navodi odgovarajuće upućivanje na datu farmakopeju. Zahtjevi monografije prema potrebi se dopunjuju dodatnim ispitivanjima radi kontrole parametara kao što su veličina čestica, sterilnost i/ili rezidualni rastvori.

2. Ako farmakopejska monografija ne postoji, predlaže se i opravdava specifikacija. Moraju se poštovati zahtjevi za specifikacije iz dijela II.2.C.1.2.1. tačaka od (a) do (e) za aktivnu supstancu. Dostavljaju se predložene metode i njihovi dodatni validacioni podaci.

3. Podnosi se izjava radi potvrde da boje koje se dodaju veterinarskim lijekovima zadovoljavaju zahtjeve Direktive 2009/35/EZ Evropskog parlamenta i Savjeta<sup>3</sup>, osim ako se zahtjev za izdavanje dozvole za stavljanje u promet odnosi na određene veterinarske lijekove za lokalnu primjenu poput medicinskih kragina i ušnih oznaka.

4. Dostavlja se izjava kojom se potvrđuje da boje koje se upotrebljavaju zadovoljavaju kriterijumime čistoće iz Regulative Komisije (EU) br. 231/2012<sup>4</sup>.

<sup>3</sup> Direktiva 2009/35/EZ Evropskog parlamenta i Savjeta od 23. aprila 2009. o bojama koje se mogu dodavati lijekovima (SL L 109, 30.4.2009., str. 10.)

<sup>4</sup> Regulativa Komisije (EU) br. 231/2012 od 9. marta 2012. o utvrđivanju specifikacija za prehrambene aditive navedene u prilogima II. i III. Regulative (EZ) br. 1333/2008 Evropskog parlamenta i Savjeta (SL L 83, 22.3.2012., str. 1.)

5. Za nove pomoćne supstance, tj. pomoćne supstance koje se prvi put u Uniji koriste u veterinarskom lijeku, ili novim putem primjene, potrebno je obezbijediti pojedinosti o proizvodnji, karakterizaciju i kontrole, sa upućivanjima kojima se podržavaju i klinički i neklinički podaci o bezbjednosti. Za boje se izjave o usklađenosti iz tačaka 3. i 4. smatraju dovoljnim.

### **II.2.C.3. Pakovanje (kontejnerii sistemi za zatvaranje)**

#### **II.2.C.3.1. Aktivna supstanca**

1. Potrebno je obezbijediti informacije o kontejneru i njegovom sistemu za zatvaranje za aktivnu supstancu, uključujući identitet pojedinog materijala za unutrašnje pakovanje i njegove specifikacije. Količina obaveznih informacija zavisi od fizičkog stanja (tečno, čvrsto) aktivne supstance.

2. Ako je dostavljena potvrda o prikladnosti za aktivnu supstancu iz predloženog izvora u kojoj se navode kontejner i njegov sistem za zatvaranje, detaljni podaci o njima za aktivnu supstancu iz tog izvora mogu se zamijeniti upućivanjem na validnu potvrdu o prikladnosti.

3. Ako je dostavljen glavni dokument za aktivnu supstancu iz predloženog izvora u kojem se navode kontejner i njegov sistem za zatvaranje, detaljni podaci o njima za aktivnu supstancu iz tog izvora mogu se zamijeniti upućivanjem na glavni dokument za aktivnu supstancu.

#### **II.2.C.3.2. Gotovi proizvod**

1. Potrebno je obezbijediti informacije o kontejneru i njegovom sistemu za zatvaranje i priboru za gotovi proizvod, uključujući identitet pojedinog materijala za unutrašnje pakovanje i njegove specifikacije. Količina obaveznih informacija zavisi od puta primjene veterinarskog lijeka i fizičkog stanja (tečno, čvrsto) doze.

2. Ako farmakopejska monografija ne postoji, predlaže se i opravdava specifikacija za materijal za pakovanje.

3. Navode se informacije o sastavu, proizvodnji i bezbjednosti materijala za pakovanje koji se prvi put upotrebljavaju u Uniji i koji su u dodiru s proizvodom.

#### **II.2.C.4. Supstance biološkog porijekla**

1. Navode se informacije o izvoru, obradi, karakterizaciji i kontroli svih materijala biološkog porijekla (ljudskih, životinjskih, biljnih ili od mikroorganizama) koji se upotrebljavaju u proizvodnji veterinarskih lijekova, uključujući podatke o virusnoj bezbjednosti, u skladu s relevantnim smjernicama.

2. Potrebno je dostaviti dokumentaciju kojom se dokazuje da su materijali koji potiču od životinjskih vrsta koji mogu prenositi transmisivnu spongiformnu encefalopatiju (TSE) u skladu sa Uputstvima za smjernice o umanjenju rizika prenosa uzročnika životinjske spongiformne encefalopatije putem lijekova i veterinarskih lijekova, kao i s odgovarajućom monografijom Evropske farmakopeje. Da bi se dokazala usklađenost, mogu se koristiti potvrde o prikladnosti koje izdaje Evropski direktorat za kvalitet lijekova i zdravstvenu zaštitu, uz upućivanje na odgovarajuću monografiju Evropske farmakopeje.

#### **II.2.D. Kontrolna ispitivanja koja se sprovode na izolovanim međuproizvodima tokom proizvodnog procesa**

1. Za potrebe ovog odjeljka „izolovani međuproizvod” znači djelimično prerađeni materijal koji se može čuvati na određeno vrijeme i koji je potrebno dodatno preraditi prije nego što postane gotov proizvod.

2. Određuje se specifikacija za svaki međuproizvod, te se opisuju i validiraju analitičke metode, ako je to primjenjivo.

3. Navode se informacije o primarnoj ambalaži međuproizvoda ako se ona razlikuje od pakovanja gotovog proizvoda.
4. Rok trajanja i uslovi čuvanja međuproizvoda određuju se na osnovu podataka dobijenih ispitivanjima stabilnosti.

#### **II.2.E. Kontrolna ispitivanja gotovog proizvoda**

1. Za kontrolu gotovog proizvoda, serija gotovog proizvoda sadrži sve jedinice farmaceutskog oblika koje su sastavljene od iste inicijalne količine materijala i podvrgnute istim serijama proizvodnih i/ili sterilizacionih operacija. U slučaju neprekinute proizvodnje veličina serije može se izraziti kao period ili količina proizvoda i može se izraziti u obliku raspona.
2. Navode se ispitivanja koja se sprovode na gotovom proizvodu. Potrebno je obrazložiti predložene specifikacije. Navodi se i obrazlaže učestalost ispitivanja koja se ne sprovode rutinski. Navode se i načela za prihvatanje puštanja u promet.
3. Dokumentacija uključuje podatke koji se odnose na kontrolna ispitivanja gotovog proizvoda pri puštanju u promet i njihovu validaciju. Oni se podnose u skladu sa sljedećim zahtjevima.
4. Kako bi se opravdala primjena postupaka ispitivanja i načela za prihvatanje koji su drugačiji od onih navedenih u relevantnim monografijama i opštim poglavljima Evropske farmakopeje ili, u njihovom nedostatku, u farmakopeji neke od država članica, ti postupci i načela moraju se opravdati tako da se dostavi dokaz da bi gotovi proizvod, da se ispituje u skladu s tim monografijama, ispunjavao zahtjeve u pogledu kvaliteta propisane u toj farmakopeji za taj farmaceutski oblik.

#### **II.2.E.1. Opšta svojstva gotovog proizvoda**

1. Određena ispitivanja opštih svojstava proizvoda uvijek se uključuju u ispitivanja gotovog proizvoda. Ta se ispitivanja, kad god je to primjenjivo, odnose na kontrolu prosječne mase/volumena i maksimalnih odstupanja, na mehanička ili fizička ispitivanja, spoljnji izgled, fizička svojstva kao što su pH ili veličina čestica. Za svako od tih svojstava podnosilac zahtjeva navodi standarde i načela za prihvatanje.
2. Uslovi ispitivanja, ako je to primjereno, korišćena oprema/aparat, kao i standardi, treba da budu dovoljno detaljno opisani kad god nijesu navedeni u Evropskoj farmakopeji ili farmakopeji neke od država članica; isto se primjenjuje u slučajevima u kojima postupci propisani takvim farmakopejama nijesu primjenjivi.

#### **II.2.E.2. Identifikacija i analiza aktivnih supstanci**

1. Identifikacija i analiza aktivnih supstanci sprovodi se ili na reprezentativnom uzorku iz proizvodne serije ili na određenom broju doznih jedinica koje se analiziraju pojedinačno.
2. Ako za to postoji primjereno opravdanje, najviše prihvatljivo odstupene u sadržaju aktivne supstance u gotovom proizvodu ne premašuje  $\pm 5\%$  u vrijeme proizvodnje.
3. U određenim slučajevima posebno složenih mješavina, ako analiza aktivnih supstanci koje su vrlo brojne, ili zastupljene u vrlo niskim količinama zahtijeva temeljnu istragu koju je teško sprovesti u odnosu na svaku proizvodnu seriju, analiza jedne ili više aktivnih supstanci u gotovom proizvodu može se izostaviti, pod izričitim uslovom da se takve analize obavljaju u prelaznim fazama proizvodnog procesa. Ta pojednostavnjena tehnika ne može se proširiti na karakterizaciju datih supstanci. Dopunjuje je postupak kvantitativne evaluacije koji nadležnom tijelu omogućuje da provjeri usklađenost proizvoda s njegovom specifikacijom nakon njegovog stavljanja u promet.
4. Biološka analiza *in vivo* ili *in vitro* obavezna je kada fizičko-hemijske metode ne mogu obezbijediti primjerenu informaciju o kvalitetu proizvoda. Takva analiza, kad god je to moguće, uključuje referentne materijale i statističke analize koji omogućuju izračun granica pouzdanosti.

Ako se ta ispitivanja ne mogu sprovesti na gotovom proizvodu, mogu se sprovesti u prelaznoj fazi, što je kasnije moguće u proizvodnom procesu.

5. Navode se najviši prihvatljivi nivoi pojedinačnih i ukupnih degradacionih produkata neposredno nakon proizvodnje. Navodi se razlog uključivanja degradacionih produkata u specifikacije, ili njihovog isključivanja iz specifikacija.

#### **II.2.E.3. Identifikacija i analiza komponenti pomoćnih supstanci**

Identifikaciono ispitivanje, te ispitivanje gornjih i donjih graničnih vrijednosti obavezno je za svaki pojedinačni antimikrobni konzervans i za svaku pomoćnu supstancu koja može uticati na bioraspoloživost aktivne supstance, osim ako se bioraspoloživost garantuje drugim primjerenim ispitivanjima. Identifikaciono ispitivanje i ispitivanje gornjih graničnih vrijednosti obavezno je za sve antioksidanse i za sve pomoćne supstance s mogućim štetnim djelovanjem na fiziološke funkcije, dok je za antioksidanse uključeno i ispitivanje donjih graničnih vrijednosti u vrijeme puštanja u promet.

#### **II.2.E.4. Mikrobiološke kontrole**

Podaci o mikrobiološkim ispitivanjima, poput sterilnosti i bakterijskih endotoksina, uključuju se u analitičke podatke kad god takva ispitivanja moraju biti rutinski preduzeta kako bi se provjerio kvalitet proizvoda.

#### **II.2.E.5. Ujednačenost među serijama**

Kako bi se obezbijedio dosljedni kvalitet svih serija proizvoda i dokazala usklađenost sa specifikacijama, navode se podaci o seriji s rezultatima svih ispitivanja sprovedenih na [3] serije koje su proizvedene na predloženom mjestu/mjestima proizvodnje u skladu sa opisanim proizvodnim procesom.

#### **II.2.E.6. Ostale kontrole**

Kontrolišu se sva ostala ispitivanja koja se smatraju potrebnim za potvrdu kvaliteta medicinskog proizvoda.

### **II.2.F. Ispitivanje stabilnosti**

#### **II.2.F.1. Aktivna supstanca/aktivne supstance**

1. Potrebno je utvrditi period za ponovno ispitivanje i uslove čuvanja za aktivnu supstancu, osim kada proizvođač gotovog proizvoda u potpunosti ponovno ispituje aktivnu supstancu neposredno prije njene upotrebe u proizvodnji gotovog proizvoda.

2. Podaci o stabilnosti dostavljaju se kako bi se dokazalo na koji se način kvalitet aktivne supstance mijenja s vremenom pod uticajem raznih faktora životne sredine i kako bi se pružila potpora utvrđenom periodu za ponovno ispitivanje i uslovima čuvanja, ako je to primjenjivo. Potrebno je predočiti i vrstu sprovedenih ispitivanja stabilnosti, korišćene protokole, analitičke postupke i njihovu validaciju zajedno sa detaljnim rezultatima.

3. Ako je dostupna potvrda o prikladnosti za aktivnu supstancu iz predloženog izvora u kojoj se navodi period za ponovno ispitivanje i uslovi čuvanja, podaci o stabilnosti za aktivnu supstancu iz tog izvora mogu se zamijeniti upućivanjem na validnu potvrdu o prikladnosti.

4. Ako je dostavljen glavni dokument za aktivnu supstancu iz predloženog izvora u kojem se navode podaci o stabilnosti, detaljni podaci o stabilnosti aktivne supstance iz tog izvora mogu se zamijeniti upućivanjem na glavni dokument za aktivnu supstancu.

#### **II.2.F.2. Gotovi proizvod**

1. Potrebno je opisati istraživanja kojima se određuje rok trajanja, preporučeni uslovi čuvanja i specifikacije na kraju roka trajanja koje predlaže podnosilac zahtjeva.

2. Potrebno je predočiti i vrstu sprovedenih ispitivanja stabilnosti, korišćene protokole, analitičke postupke i njihovu validaciju zajedno s detaljnim rezultatima.

3. Ako gotov proizvod zahtijeva rastvaranja u tečnosti ili razređivanje prije primjene, potrebno je navesti pojedinosti u pogledu predloženog roka trajanja i specifikaciju za rastvoreni/razrijeđeni proizvod, uz relevantne podatke o stabilnosti.
4. U slučaju kontejnera sa višestrukim dozama prema potrebi se dostavljaju podaci o stabilnosti kako bi se opravdao rok trajanja proizvoda nakon otvaranja, te se definišu specifikacije za tok upotrebe.
5. Ako postoji mogućnost da uz gotovi proizvod nastanu degradacioni produkti, podnosilac zahtjeva podnosi izjavu o tim produktima i navodi upotrijebljeni identifikacioni postupak i postupke ispitivanja.
6. Ako podaci o stabilnosti pokažu da analiza aktivne supstance pada pri čuvanju, opis kontrolnih ispitivanja gotovog proizvoda uključuje, ako je to primjereno, hemijsku i, ako je to neophodno, toksikološko-farmakološku pretragu promjena kojima je ta supstanca podvrgnuta, te eventualno karakterizaciju i/ili analizu degradacionih produkata.
7. Navodi se i obrazlaže najviši prihvatljivi nivo pojedinačnih i ukupnih degradacionih produkata na kraju roka trajanja.
8. Na osnovu rezultata ispitivanja stabilnosti navode se i obrazlažu ispitivanja koja se sprovode na gotovom proizvodu tokom roka trajanja i njihova načela za prihvatanje.
9. Zaključci sadrže rezultate analiza koji opravdavaju predloženi rok trajanja i, prema potrebi, rok trajanja nakon otvaranja pod preporučenim uslovima čuvanja.
10. Osim toga, za veterinarske lijekove koji su namijenjeni za miješanje sa hranom za životinje navode se informacije o stabilnosti i predloženom roku trajanja nakon miješanja sa hranom za životinje. Potrebno je predati i specifikaciju za lijekovitu hranu za životinje proizvedenu upotrebom tih veterinarskih lijekova u skladu s preporučenim uputstvima za upotrebu.

## II.2G. Ostale informacije

Informacije koje se odnose na kvalitet veterinarskog lijeka, a koje nijesu obuhvaćene ovim dijelom mogu se uključiti u dokumentaciju pod ovom tačkom.

### II.3. Dio 3.: Dokumentacija o bezbjednosti (ispitivanja bezbjednosti i ispitivanja na rezidue)

1. Svaki izvještaj o ispitivanju uključuje:
  - (a) kopiju plana ispitivanja (protokola);
  - (b) izjavu o primjeni dobre laboratorijske prakse, ako je primjenjivo;
  - (c) opis korišćenih metoda, aparata i materijala;
  - (d) opis i obrazloženje sistema ispitivanja;
  - (e) opis dobijenih rezultata koji je dovoljno detaljan da je moguća kritička procjena rezultata nezavisno od tumačenja autora;
  - (f) statističku analizu rezultata, ako je primjereno;
  - (g) analizu rezultata s napomenom o nivoima doza sa uočenim efektima i bez njih, te o eventualnim neuobičajenim rezultatima;
  - (h) naziv laboratorije;
  - (i) ime vođe studije;
  - (j) potpis i datum;
  - (k) mjesto i vrijeme sprovođenja studije;
  - (l) legendu skraćenica i šifri, nezavisno od toga jesu li međunarodno prihvaćene;
  - (m) opis matematičkih i statističkih postupaka.

2. Objavljene studije prihvataju se ako sadrže dovoljno podataka i pojedinosti za nezavisnu procjenu. Eksperimentalne tehnike opisuju se toliko detaljno da se mogu reprodukovati, a ispitivač mora utvrditi njihovu validnost. Sažeci studija za koje nijesu dostupni detaljni izvještaji ne prihvataju se kao validna dokumentacija. Ako je supstanca prethodno procijenjena kako bi se utvrdila najveća dozvoljena količina rezidua („MRL”), za određene zahtjeve bezbjednosti može se uputiti na evropske javne izvještaje o procjeni MRL (EMPAR). Ako se upućuje na evropski javni izvještaj o procjeni MRL, nije potrebno dostaviti studije koje su već procijenjene u okviru procjene MRL; dostavljaju se samo nove studije koje nijesu bile dostupne pri procjeni MRLK. Ako put izlaganja (npr., korisnika) nije jednak putu koji se upotrebljava u skladu s Regulativom Komisije (EU) 2018/782<sup>5</sup>, možda će biti potrebne nove studije.

### **II.3.A. Ispitivanja bezbjednosti**

1. Dokumentacija o bezbjednosti mora biti prikladna za procjenu:

- (a) potencijalne toksičnosti veterinarskog lijeka i bilo kojih opasnih ili nepoželjnih efekata koji se mogu pojaviti pod predloženim uslovima upotrebe na ciljnoj vrsti;
- (b) potencijalnih rizika koji mogu poticati od izlaganja ljudi veterinarskom lijeku, npr. tokom davanja životinji;
- (c) potencijalnih rizika za životnu sredinu koji proizlaze iz upotrebe veterinarskog lijeka.

2. U nekim slučajevima može biti neophodno ispitati metabolite izvornog jedinjenja, ako oni predstavljaju problematične rezidue.

3. Pomoćna supstanca koja se prvi put upotrebljava u veterinarskom lijeku ili koja se upotrebljava novim putem primjene tretira se jednako kao aktivna supstanca.

#### **II.3.A.1. Precizna identifikacija proizvoda i njegovih aktivnih supstanci**

- (a) međunarodni nezaštićeni naziv (INN);
- (b) naziv u skladu s Međunarodnom unijom za čistu i primijenjenu hemiju (IUPAC);
- (c) registarski broj koji dodjeljuje Chemical Abstract Service (CAS);
- (d) terapijska, farmakološka i hemijska klasifikacija;
- (e) sinonimi i skraćenice;
- (f) strukturna formula;
- (g) molekularna formula;
- (h) molekularna težina;
- (i) stepen čistoće;
- (j) kvalitativni i kvantitativni sastav nečistoća;
- (k) opis fizičkih svojstava:
  - i. tačka topljenja;
  - ii. tačka vrenja;
  - iii. pritisak pare;
  - iv. rastvaranje u vodi i organskim rastvorima izražena u g/l, s naznakom temperature;
  - v. gustoća;
  - vi. odbijanje svjetlosti, optička rotacija itd.;
- (l) formulacija proizvoda.

#### **II.3.A.2. Farmakologija**

---

<sup>5</sup> Regulativa Komisije (EU) 2018/782 od 29. maja 2018. o utvrđivanju metodoloških načela za procjenu rizika i preporuke za upravljanje rizikom iz Regulative (EZ) br. 470/2009 (SL L 132, 30.5.2018., str. 5.).



1. Farmakološka ispitivanja od ključne su važnosti za razjašnjavanje mehanizama na osnovu kojih veterinarski lijek postiže svoj ljekoviti efekat i stoga se uključuju farmakološka ispitivanja sprovedena na eksperimentalnim i ciljnim životinjskim vrstama. Ako je primjenjivo, navode se upućivanja na studije dostavljene u dijelu 4. dokumentacije.

2. Ako veterinarski lijek ima farmakološko djelovanje bez toksičnog odgovora, ili pri dozama koje su manje od onih kod kojih se pojavljuje toksičnost, to se farmakološko djelovanje uzima u obzir tokom procjene bezbjednosti veterinarskog lijeka za korisnika.

3. Prije bezbjednosne dokumentacije treba da budu dostavljeni detalji farmakoloških istraživanja koja su sprovedena na laboratorijskim životinjama, uz sve relevantne informacije koje su zapažene tokom kliničkih ispitivanja u ciljnoj životinji.

#### **II.3.A.2.1. Farmakodinamika**

Potrebno je dostaviti informacije o mehanizmu djelovanja aktivnih supstanci, zajedno s informacijama o primarnom i sekundarnom farmakodinamičkom efektu, kako bi se bolje razumjeli štetni efekti u životinjskim ispitivanjima. Detaljno izvještavanje o farmakodinamičkim svojstvima povezanim sa terapijskim efektom navodi se u dijelu 4.A dokumentacije.

#### **II.3.A.2.2. Farmakokinetika**

Prilažu se podaci o sudbini aktivne supstance i njenih metabolita u laboratorijskim životinjama, a oni treba da obuhvataju apsorpciju, distribuciju, metabolizam i izlučivanja (ADME). Podaci se odnose na otkrivene vrijednosti za dozu/efekat u farmakološkim i toksikološkim ispitivanjima, kako bi se odredila primjerena izloženost.

#### **II.3.A.3. Toksikologija**

1. Dokumentacija o toksikologiji slijedi smjernice koje je Agencija objavila o opštem pristupu ispitivanju i smjernice za pojedinačna ispitivanja. Uopšteno, ispitivanja toksičnosti obavljaju se na aktivnim supstancama, a ne na formulisanom proizvodu, osim ako je posebno uslovljen drugačiji postupak.

2. Ispitivanja na životinjama sprovode se na laboratorijskim životinjama utvrđenog soja za koji su (po mogućnosti) dostupni istorijski podaci.

3. Toksičnost jednokratne doze

Ispitivanja toksičnosti jednokratne doze mogu se koristiti za predviđanje:

(a) mogućih efekata akutnog predoziranja u ciljnoj vrsti;

(b) mogućih efekata slučajne primjene na ljudima;

(c) doza koje se mogu uspješno primjenjivati u ispitivanjima ponovljenih doza.

Ispitivanja toksičnosti jednokratne doze treba da otkriju akutne toksične efekte supstance i period za njihovu pojavu i povlačenje.

Ispitivanja koja treba da se sprovedu biraju se u svrhu obezbjeđivanja informacija o bezbjednosti korisnika, npr., ako se predviđa značajno izlaganje udisanjem ili kožnim kontaktom korisnika veterinarskog lijeka, potrebno je proučiti te puteve izlaganja.

4. Toksičnost ponovljenih doza

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza imaju za cilj da otkriju fiziološke i/ili patološke promjene do kojih dolazi nakon ponovljene primjene aktivne supstance ili kombinacije aktivnih supstanci koje su predmet ispitivanja, te da utvrde povezanost između tih promjena i doziranja.

Ispitivanje toksičnosti ponovljenih doza u pravilu je dovoljno sprovesti na jednoj vrsti eksperimentalne životinje. Umjesto tog ispitivanja može se sprovesti ispitivanje koje se sprovodi na ciljnoj životinji. Učestalost i put primjene, te trajanje ispitivanja biraju se uzimajući

u obzir predložene uslove za kliničku upotrebu i/ili izlaganje korisnika. Podnosilac zahtjeva navodi svoje razloge za širinu i trajanje ispitivanja i odabrane doze.

#### 5. Tolerancija kod ciljnih vrsta

Podnosi se sažetak bilo kakvih znakova netolerancije preparata koji su zapaženi tokom ispitivanja, obično s konačnom formulacijom, u ciljnoj životinjskoj vrsti u skladu sa zahtjevima dijela II.4.A4 (tolerancija kod ciljnih životinjskih vrsta). Potrebno je navesti ispitivanja, doze kod kojih se javila netolerancija te vrste i pasmine životinja na koje se to odnosi. Potrebno je dostaviti i detaljne podatke o neočekivanim fiziološkim promjenama. U dio 4. dokumentacije uključuju se kompletni izvještaji o tim ispitivanjima.

#### 6. Reproductivna toksičnost, uključujući razvojnu toksičnost

##### Ispitivanje efekata na reprodukciju

Za proizvode za životinjama namijenjene za razmnožavanje dostavljaju se ispitivanja bezbjednosti za razmnožavanje u skladu sa smjernicama VICH-a GL43. Ispitivanja reproductivne toksičnosti na laboratorijskim životinjama ne očekuju se za procjenu efekata na korisnika.

##### 7. Ispitivanje razvojne toksičnosti

Pri procjeni efekata kod ciljne životinjske vrste nijesu potrebne studije razvojne toksičnosti za proizvode koji se upotrebljavaju na životinjama namijenjenim za razmnožavanje. Za ostale proizvode potrebno je sprovesti ispitivanje razvojne toksičnosti na najmanje jednoj vrsti, koja može biti ciljna vrsta. Ako se studija sprovodi na ciljnoj vrsti, ovdje se dostavlja sažetak, a kompletni izvještaj o ispitivanju uključuje se u dio 4. dokumentacije.

Za procjenu bezbjednosti korisnika sprovodi se standardno ispitivanje razvojne toksičnosti u skladu sa standardnim ispitivanjima na osnovu utvrđenih smjernica (uključujući smjernice VICH-a GL32 i ispitivanja OECD-a) u svim situacijama u kojima se može očekivati znatna izloženost korisnika.

#### 8. Genotoksičnost

Sprovode se ispitivanja genotoksičnog potencijala kako bi se otkrile promjene koje supstanca može uzrokovati u genetskom materijalu ćelija. Ispituju se genotoksična svojstva svake supstance koja se prvi put koristi u veterinarskom lijeku.

Na aktivnim supstancama sprovodi se standardni niz ispitivanja genotoksičnosti u skladu sa standardnim ispitivanjima na osnovu utvrđenih smjernica (uključujući smjernice VICH-a GL23 i ispitivanja OECD- a).

#### 9. Karcinogenost

Odluka o tome je li obavezno ispitivanje karcinogenosti zavisi od rezultata ispitivanja genotoksičnosti, odnosa strukture-aktivnosti i rezultata ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza koji bi mogli pokazati potencijal za hiperplastične/neoplastične promjene.

Potrebno je razmotriti sve poznate mehanizme toksičnosti kod pojedinih vrsta i sve razlike u metabolizmu između vrsta korišćenih u ispitivanju, ciljnih životinjskih vrsta i čovjeka.

Ispitivanje karcinogenosti sprovodi se u skladu sa standardnim ispitivanjima na osnovu utvrđenih smjernica (uključujući smjernice VICH-a GL28 i ispitivanja OECD-a).

#### 10. Izuzeci

Ako je veterinarski lijek namijenjen lokalnoj primjeni, kod ciljne životinjske vrste istražuje se sistemska apsorpcija. Ako se dokaže da je sistemska apsorpcija zanemariva, moguće je izostaviti ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, ispitivanja reproductivne toksičnosti i razvojne toksičnosti, te ispitivanja karcinogenosti, osim:

(a) ako se u predviđenim uslovima upotrebe očekuje da životinja veterinarski lijek prima oralno; ili

(b) ako se u predviđenim uslovima upotrebe očekuje oralna izloženost korisnika veterinarskom lijeku.

#### **II.3.A.4. Ostali zahtjevi**

##### **II.3.A.4.1. Posebna ispitivanja**

Za posebne grupe supstanci, ili ako efekti koji su uočeni tokom ispitivanja ponovljenih doza kod životinja uključuju promjene koje su indikativne za, npr., imunotoksičnost, neurotoksičnost, ili endokrinu disfunkciju, moraju se sprovesti dalja ispitivanja, npr. ispitivanja senzibilizacije ili ispitivanja odložene neurotoksičnosti. U zavisnosti od prirode proizvoda, može biti neophodno sprovesti dodatna ispitivanja kako bi se procijenio osnovni mehanizam toksičnog efekta, ili potencijal iritacije.

Za proizvode kod kojih može doći do izloženosti kože i očiju potrebno je dostaviti ispitivanja nadraživanja i preosjetljivosti. Ta se ispitivanja sprovode sa konačnom formulacijom.

Pri osmišljavanju takvih ispitivanja i procjene njihovih rezultata u obzir se uzimaju stepen najnovijih naučnih otkrića i utvrđene smjernice.

##### **II.3.A.4.2. Opažanja kod ljudi**

Potrebno je navesti informacije koje pokazuju koriste li se farmakološki aktivne supstance veterinarskog lijeka kao lijekovi za humanu upotrebu. Ako je to slučaj, potrebno je prikupiti sve efekte koji su do tada opaženi kod ljudi (uključujući neželjene reakcije) i njihove uzroke, u mjeri u kojoj bi mogli biti važni za procjenu bezbjednosti veterinarskog lijeka, uključujući prema potrebi rezultate objavljenih ispitivanja; ako se sastojci veterinarskog lijeka sami ne koriste ili se više ne koriste kao lijekovi za humanu upotrebu, za to je potrebno navesti obrazloženje ako je javno dostupno.

##### **II.3.A.4.3. Razvoj rezistencije i povezani rizici kod ljudi**

Zahtjevi za podatke opisani u ovoj tački povezani su sa antibakterijskim supstancama i možda nijesu u potpunosti primjenjivi na druge vrste antimikrobnih supstanci (odnosno antiviralna sredstva, antimikotike i antiprotozoike), iako se u načelu zahtjevi mogu ispuniti, ako je primjenjivo.

Podaci o potencijalnoj pojavi rezistentnih bakterija, ili rezistentnih mutacija koje bi mogle uticati na zdravlje ljudi i koje su povezane s upotrebom veterinarskih lijekova potrebni su za te proizvode. U tom je pogledu posebno važan mehanizam razvoja i selekcije takve rezistencije. Prema potrebi, podnosilac zahtjeva predlaže mjere za ograničavanje razvoja rezistencije zbog predviđene upotrebe veterinarskog lijeka.

Podaci o rezistenciji relevantnoj za kliničku upotrebu proizvoda na ciljnim životinjama rješavaju se u skladu s dijelom II.4.A.2. Prema potrebi se navodi upućivanje na podatke iz dijela II.4.A.2.

1. Za životinje koje se koriste za proizvodnju hrane procjena rizika odnosi se na:

(a) identifikaciju rezistentnih bakterija ili rezistentnih mutacija koje bi se mogle povezati s ljudskim bolestima (zoonotske i/ili komenzalne bakterije) i koje se primjenjuju upotrebom antimikrobnog veterinarskog lijeka na ciljnim životinjama (identifikacija opasnosti);

(b) vjerovatnost širenja identifikovanih opasnosti sa ciljne životinjske vrste kao posljedica upotrebe veterinarskog lijeka u pitanju;

(c) vjerovatnost naknadnog izlaganja ljudi identifikovanim opasnostima putem hrane ili direktnim dodiranjem i posljedice toga (štetni efekti) na ljudsko zdravlje. Smjernice su dostupne u sklopu smjernica VICH-a GL27 i smjernica EU.

2. Za kućne ljubimce razmatranje rizika za ljudsko ili javno zdravlje odnosi se na:

- (a) identifikaciju rezistentnih bakterija ili rezistentnih mutacija koje bi se mogle povezati sa ljudskim bolestima i koje se primjenjuju upotrebom antimikrobnog veterinarskog lijeka na ciljnim životinjama;
- (b) procjenu izloženosti zoonotskim i komezalnim bakterijama kod ciljne životinjske vrste na osnovu uslova upotrebe veterinarskog lijeka u pitanju;
- (c) razmatranje naknadnog izlaganja ljudi antimikrobnoj rezistenciji i posljedice toga na ljudsko zdravlje.

3. Potrebno je razmotriti rezistenciju u okolini.

#### **II.3.A.5. Bezbjednost korisnika**

Ovaj odjeljak uključuje procjenu efekata koji su ustanovljeni u djelovima od II.3.A do II.3.A.4., koji te efekte povezuju sa vrstom i trajanjem izlaganja ljudi proizvodu, radi formulisanja primjerenih upozorenja za korisnike i ostalih mjera upravljanja rizikom.

Bezbjednost korisnika rješava se u skladu sa smjernicama Komiteta za veterinarske lijekove (CVMP).

#### **II.3.A.6. Procjena rizika za životnu sredinu**

1. Procjena rizika za životnu sredinu sprovodi se radi procjene mogućih štetnih efekata koje upotreba veterinarskog lijeka može uzrokovati za okoliš te radi utvrđivanja rizika od takvih efekata. U procjeni se navode i sve mjere opreza koje mogu biti potrebne za smanjenje tog rizika.

2. Ta procjena sastoji se od dvije faze. Prva faza procjene obavlja se uvijek. Pojednosti o procjeni pružaju se u skladu sa smjernicama koje objavljuje Agencija. U njoj se navodi potencijalno izlaganje životne sredine proizvodu i nivo rizika povezanog sa svakim takvim izlaganjem uzimajući u obzir posebno sljedeće stavke:

- (a) ciljne životinjske vrste i predloženi način upotrebe;
- (b) način primjene proizvoda, a posebno opseg u kojem bi proizvod mogao direktno ući u ekosisteme;
- (c) moguće izlučivanje proizvoda, njegovih aktivnih supstanci ili relevantnih metabolita u životnu sredinu putem liječenih životinja; postojanost u tim izlučevinama;
- (d) odlaganje neupotrijebljenih veterinarskih lijekova ili drugog otpada.

3. U drugoj se fazi sprovode dalja specifična istraživanja o zadržavanju proizvoda i njegovim efektima na pojedine ekosisteme u skladu sa smjernicama koje objavljuje Agencija. U obzir se uzima opseg izlaganja životne sredine proizvod, u te dostupne informacije o fizičkim/hemijskim, farmakološkim i/ili toksikološkim svojstvima datih supstanci, uključujući metabolite u slučaju utvrđenog rizika, koje su prikupljene tokom ostalih ispitivanja sprovedenih u skladu s ovom Regulativom.

4. Za proizvode namijenjene vrstama koje se koriste za proizvodnju hrane, postojane, bioakumulativne i otrovne, ili vrlo postojane i vrlo bioakumulativne supstance klasifikuju se u skladu s kriterijumima iz Priloga XIII. Regulative (EZ) br. 1907/2006 Evropskog parlamenta i Savjeta<sup>6</sup> (REACH) i procjenjuju se u skladu sa smjernicama za procjenu postojanih, bioakumulativnih i otrovnih, te vrlo postojanih i vrlo bioakumulativnih supstanci u veterinarskim lijekovima koje objavljuje Agencija.

---

<sup>6</sup> Regulativa (EZ) br. 1907/2006 Evropskog parlamenta i Savjeta od 18. decembra 2006. o registraciji, evaluaciji, izdavanju dozvole i ograničavanju hemikalija (REACH) i osnivanju Evropske agencije za hemikalije, te o izmjeni Direktive 1999/45/EZ i stavljanju van snage Regulative Savjeta (EEZ) br. 793/93 i Regulative Komisije (EZ) br. 1488/94, kao i Direktive Savjeta 76/769/EEZ i direktiva Komisije 91/155/EEZ, 93/67/EEZ, 93/105/EZ i 2000/21/EZ (SL L 396, 30.12.2006., str. 1.).

### II.3.B. Ispitivanja na rezidue

1. Za potrebe ove tačke primjenjuju se definicije iz Regulative (EZ) br. 470/2009.
2. Svrha proučavanja delecije rezidua iz jestivog tkiva ili jaja, mlijeka i meda (voska, ako je prikladno) dobijenih iz liječenih životinja je određivanje pod kojim uslovima i u kojem opsegu rezidue mogu opstati u prehrambenim proizvodima proizvedenim od tih životinja. Nadalje, na osnovu ispitivanja mora biti moguće odrediti period karence.
3. U slučaju veterinarskih lijekova namijenjenih za upotrebu na životinjama koje se koriste za proizvodnju hrane, u dokumentaciji o reziduima navodi se:
  - (a) do koje mjere i koliko dugo rezidui veterinarskog lijeka ili njegovi metaboliti opstaju u jestivim tkivima liječene životinje, ili u mlijeku, jajima i/ili medu (vosku, ako je prikladno) dobijenim od takvih životinja;
  - (b) da je moguće utvrditi realne periode karence kojih se moguće pridržavati u praktičnim uslovima uzgoja radi sprečavanja bilo kakvih rizika za zdravlje potrošača prehrambenih proizvoda dobijenih od liječenih životinja;
  - (c) da su analitičke metode korišćene u ispitivanju o deleciji rezidua primjereno validirane kako bi se moglo garantovati da su podneseni podaci o reziduima prikladni za utvrđivanje perioda karence.

#### II.3.B.1. Identifikacija proizvoda

Mora se sprovesti identifikacija veterinarskog lijeka odnosno veterinarskih lijekova korišćenih u ispitivanju, uključujući:

- (a) sastav;
- (b) rezultate fizičkih i hemijskih ispitivanja (potencija i čistoća) za odgovarajuću seriju ili serije;
- (c) identifikaciju serije.

#### II.3.B.2. Delecija rezidua (metabolizam i kinetika rezidua)

1. Svrha tih ispitivanja, kojima se mjeri stopa delecije rezidua u ciljnu životinju nakon zadnje primjene veterinarskog lijeka je da se omogući određivanje perioda karence koji su potrebni kako bi se obezbijedilo da u prehrambenim proizvodima koji se dobijaju od liječenih životinja nema rezidua koji mogu predstavljati opasnost za potrošače.
2. Izvještava se o trenutnom statusu najveće dozvoljene količine rezidua za jedinjenja veterinarskog lijeka u relevantnoj ciljnoj vrsti.
3. Nivoi prisutnih rezidua utvrđuju se za dovoljan broj intervala nakon što su ispitivane životinje primile konačnu dozu veterinarskog lijeka. Ispitivanja na sisarima i pticama sprovode se u skladu sa smjernicama VICH-a GL48 i ostalim relevantnim smjernicama. Ispitivanja meda na rezidue sprovodi se u skladu sa smjernicama VICH-a GL56, a studije o deleciji rezidua u akvatičnim vrstama u skladu sa smjernicama VICH-a GL57.
4. Razlog za predloženi period karence obrazlaže se na osnovu evaluacije.

#### II.3.B.3. Analitička metoda za rezidue

Studija (studije) o deleciji rezidua, analitičke metode korišćene u ispitivanjima o deleciji rezidua i postupak njihove validacije moraju biti u skladu sa smjernicama VICH-a GL49.

Analitička metoda mora uzimati u obzir naučna i tehnička saznanja dostupna u vrijeme podnošenja zahtjeva.

### II.4. Dio 4.: Dokumentacija o efikasnosti (preklinička ispitivanja i klinička ispitivanja)

#### II.4.A. Preklinička ispitivanja

Cilj prekliničkih ispitivanja je da se istraže bezbjednost i efikasnost proizvoda za ciljnu životinju, te su ona nužna kako bi se ustanovili farmakološko djelovanje, farmakokinetička

svojstva, doza i učestalost doziranja, rezistencija (ako je primjenjivo) i tolerancija ciljne životinje na proizvod.

#### **II.4.A.1. Farmakologija**

##### **II.4.A.1.1. Farmakodinamika**

1. Potrebno je opisati farmakodinamičke efekte aktivnih supstanci sadržanih u veterinarskom lijeku.
2. Potrebno je primjereno opisati način djelovanja i farmakološke efekte na kojima se u praksi zasniva ustaljena preporučena primjena, uključujući sekundarne efekte (ako postoje). Uopšteno je potrebno proučiti efekte na glavne tjelesne funkcije. Rezultati se izražavaju kvantitativno (npr., upotrebom krivih efekta zavisno od doze i/ili krivih efekta tokom vremena) te, kad god je to moguće, u poređenju sa supstancama čije je djelovanje dobro poznato (ako se tvrdi da je supstanca efikasnija od supstance čije je djelovanje dobro poznato, razlika se mora dokazati i biti statistički značajna).
3. Istražuje se svaki efekat drugih svojstava proizvoda (npr. put primjene ili formulacija) na farmakološko djelovanje aktivne supstance.
4. Eksperimentalne tehnike, osim ako je riječ o standardnim postupcima, moraju biti opisane dovoljno detaljno da bi se mogle ponoviti i da bi se mogla dokazati njihova validnost. Rezultati eksperimenata navode se jasno i predstavljaju se rezultati svih statističkih poređenja.
5. Mora se istražiti i svaka kvantitativna promjena efekata koja je rezultat ponovljene primjene supstance, osim ako su navedeni snažni kontraargumenti.

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

1. U kontekstu procjene bezbjednosti i efikasnosti veterinarskog lijeka za ciljnu životinjsku vrstu neophodno je navesti osnovne farmakokinetičke podatke o aktivnoj supstanci, posebno ako je riječ o novoj supstanci ili formulaciji.
2. Ciljevi farmakokinetičkih ispitivanja kod ciljnih životinjskih vrsta mogu se podijeliti u četiri glavna područja:
  - (a) opis osnovnih farmakokinetičkih svojstava (odnosno apsorpcije, distribucije, metabolizma i izlučivanja) aktivne supstance u formulaciji;
  - (b) upotreba tih osnovnih farmakokinetičkih svojstava za istraživanje odnosa između režima doziranja, koncentracije u plazmi i tkivu tokom vremena te farmakoloških, terapijskih i toksičnih efekata;
  - (c) ako je primjenjivo, poređenje farmakokinetičkih parametara između različitih ciljnih vrsta i istraživanje mogućih razlika između vrsta koje utiču na bezbjednost za ciljnu životinjsku vrstu i efikasnost veterinarskog lijeka;
  - (d) ako je primjenjivo, poređenje bioraspoloživosti kako bi se podstaknuo prenos informacija o bezbjednosti i efikasnosti među različitim proizvodima, farmaceutskim oblicima, jačinama ili putevima primjene ili poređenje efekta promjena u proizvodnji, ili sastavu.
3. Farmakokinetička ispitivanja u ciljnim životinjskim vrstama u pravilu su potrebna kao dopuna farmakodinamičkim ispitivanjima radi lakšeg uspostavljanja bezbjednih i efikasnih režima doziranja (put i mjesto primjene, doza, učestalost doziranja, broj davanja proizvoda itd.). Dodatna farmakokinetička ispitivanja mogu biti potrebna radi uspostavljanja režima doziranja zavisno od određenih razlika među populacijama.
4. Ako su u skladu s dijelom 3. dokumentacije podnesena farmakokinetička ispitivanja, mogu se navesti upućivanja na njih. Za fiksne kombinacije vidjeti odjeljak IV.

##### **II.4.A.2. Razvoj rezistencije i povezani rizici kod životinja**

1. Za relevantne veterinarske lijekove (npr., antimikrobna sredstva, antiparazitici) navode se informacije o trenutnoj rezistenciji (ako je primjenjivo) i o potencijalnoj pojavi klinički značajne rezistencije za navedene indikacije kod ciljne životinjske vrste. Ako je moguće, predstavljaju se informacije o mehanizmima rezistencije, molekularnoj genetskoj osnovi rezistencije i stopi prenosa rezistentnih mutacija. Ako je relevantno, predstavljaju se informacije o korezistenciji i unakrsnoj rezistenciji. Podnosilac zahtjeva predlaže mjere za ograničavanje razvoja klinički značajne rezistencije kod organizama usljed predviđene upotrebe veterinarskog lijeka.

2. Rezistencija relevantna za rizik kod ljudi rješava se u skladu s dijelom II.3.A.4. tačkom 3. Prema potrebi navodi se upućivanje na podatke iz dijela II.3.A.4. tačke 3.

#### **II.4.A.3. Utvrđivanje i potvrda doze**

Potrebno je dostaviti odgovarajuće podatke za opravdanje predložene doze, učestalosti doziranja, trajanja liječenja i učestalosti ponovnog liječenja.

Za ispitivanja sprovedena u terenskim uslovima relevantne informacije dostavljaju se kako je navedeno u dijelu II.4.B., osim u opravdanim slučajevima.

#### **II.4.A.4. Tolerancija kod ciljnih životinjskih vrsta**

Kod ciljnih životinjskih vrsta mora se istražiti lokalna i sistemska tolerancija veterinarskog lijeka. Svrha je ispitivanja bezbjednosti za ciljne životinje opisati znakove netolerancije i postaviti odgovarajuću granicu bezbjednosti korišćenjem preporučenih puteva primjene. To se može postići povećanjem doze i/ili trajanja liječenja. Izvještaji o ispitivanjima moraju da sadrže pojedinosti o svim očekivanim farmakološkim efektima i svim neželjenim dejstvima. Ispitivanja bezbjednosti za ciljne životinjske vrste sprovode se u skladu sa međunarodnim smjernicama Međunarodne saradnje za usklađivanje tehničkih zahtjeva za registraciju veterinarskih lijekova (VICH) i relevantnim smjernicama koje objavljuje Agencija. I druga pretklinička ispitivanja, uključujući ispitivanja iz dijela 3. i klinička ispitivanja, uz relevantne informacije iz objavljene literature, mogu biti izvor informacija o bezbjednosti za ciljne vrste. U to su uključena ispitivanja razvojne toksičnosti koja se sprovode na ciljnim životinjskim vrstama, a sažetak se dostavlja u dijelu 3. dokumentacije.

### **II.4.B. Klinička ispitivanja**

#### **II.4.B.1. Opšta načela**

1. Klinička ispitivanja se osmišljavaju, sprovode i o njima se izvještava uzimajući u obzir međunarodne smjernice za dobru kliničku praksu VICH-a i relevantne smjernice koje objavljuje Agencija. Podaci dobijeni kliničkim ispitivanjima koja su sprovedena van Unije mogu se uzeti u obzir pri procjeni zahtjeva za izdavanje dozvole za stavljanje u promet samo ako su podaci dovoljno reprezentativni za stanje u Uniji.

2. Podaci dobijeni tokom eksperimenata kao što su eksperimentalna ispitivanja/pilot-ispitivanja ili rezultati neeksperimentalnih pristupa moraju se potvrditi u kliničkim ispitivanjima, osim ako je drugačije opravdano.

3. Svrha kliničkih ispitivanja je u terenskim uslovima ispitati bezbjednost i efikasnost veterinarskog lijeka za ciljne životinje u uobičajenim uslovima uzgoja životinja i/ili kao dio dobre veterinarske prakse. Njima se dokazuje efekat veterinarskog lijeka nakon primjene kod namjeravane ciljne vrste uz predloženi režim doziranja i predložene puteve primjene. Eksperiment bi trebalo da bude osmišljen na način da se dokažu indikacije i uzimajući u obzir sve kontraindikacije zavisno od vrste, dobi, pasmine i pola, uputstva za upotrebu veterinarskog lijeka, te eventualne neželjene reakcije koje može izazvati.

4. Sva veterinarska klinička ispitivanja sprovode se u skladu sa detaljnim protokolom ispitivanja.

5. Za formulacije namijenjene za upotrebu u veterinarskim kliničkim ispitivanjima u Uniji potrebno je na oznaci navesti riječi „samo za upotrebu u veterinarskim kliničkim ispitivanjima” u istaknutom i neizbrisivom obliku.

6. Osim ako je drugačije opravdano, klinička ispitivanja moraju se sprovoditi na kontrolnim životinjama (kontrolisana klinička ispitivanja). Rezultati o efikasnosti novog proizvoda upoređuju se sa onima za ciljnu životinjsku vrstu koja je primala veterinarski lijek odobren u Uniji koji ima dokazano prihvatljivi nivo efikasnosti i koji je odobren za predložene indikacije i za upotrebu na istoj ciljnoj životinjskoj vrsti, ili s placebom ili sa životinjama koje nijesu primale nikakvo liječenje. Potrebno je izvijestiti o svim dobijenim rezultatima, bilo pozitivnim, bilo negativnim.

7. U osmišljavanju protokola, analizi i procjeni kliničkih ispitivanja upotrebljavaju se utvrđena statistička načela u skladu s relevantnim smjernicama koje objavljuje Agencija, a svaki drugačiji pristup mora se opravdati.

#### **II.4.B.2. Dokumentacija**

##### **II.4.B.2.1. Rezultati pretkliničkih ispitivanja**

Kad god je to moguće, navode se podaci o rezultatima:

1. ispitivanja koja pokazuju farmakološko djelovanje, uključujući ispitivanja kojima se dokazuju farmakodinamički mehanizmi na kojima se temelji terapijski efekat i ispitivanja koja pokazuju glavni farmakokinetički profil;

2. ispitivanja i istraživanja rezistencije, ako je primjenjivo;

3. ispitivanja koja pokazuju bezbjednost za ciljnu životinju;

4. ispitivanja kojima se utvrđuje i potvrđuje doza (uključujući učestalost doziranja, trajanje liječenja i učestalost ponovnog liječenja).

Ako se tokom ispitivanja pojave neočekivani rezultati, potrebno ih je detaljno opisati. Neuključivanje bilo kojih od tih podataka se mora opravdati. U svim izvještajima o pretkliničkim ispitivanjima navode se sljedeći podaci:

(a) sažetak;

(b) protokol ispitivanja;

(c) detaljan opis ciljeva, osmišljavanja i sprovođenja koji uključuje korišćene metode, aparate i materijale, podatke o vrsti, dobi, težini, polu, broju, pasmini ili soju životinja, identifikaciju životinja, doze, puteve primjene i raspored davanja proizvoda;

(d) statistička analiza rezultata, ako je primjenjivo;

(e) objektivan opis dobijenih rezultata sa zaključcima o efikasnosti i bezbjednosti veterinarskog lijeka za ciljnu životinju.

##### **II.4.B.2.2. Rezultati kliničkih ispitivanja**

Svaki od istraživača podnosi sve podatke na zasebnim evidencionim listićima u slučaju pojedinačnog liječenja, odnosno na zajedničkim evidencionim listićima u slučaju grupnog liječenja.

Nosilac dozvole za stavljanje u promet mora prduzeti sve potrebne mjere kako bi obezbijedilo da se izvorni dokumenti, na kojima se baziraju dostavljeni podaci, čuvaju najmanje pet godina nakon isteka dozvole za stavljanje veterinarskog lijeka u promet.

Potrebno je pripremiti sažeti prikaz svih ispitivanja i njihovih rezultata, te u njega unijeti klinička opažanja iz svakog pojedinog kliničkog ispitivanja, te posebno navesti sljedeće:



- (a) broj kontrolnih i ispitivanih životinja liječenih bilo pojedinačno bilo grupno, uz raščlanjivanje prema vrsti, pasmini ili soju, dobi i polu;
- (b) broj životinja koje su prevremeno isključene iz ispitivanja, te razloge za njihovo isključivanje;
- (c) u slučaju kontrolnih životinja, potrebno je navesti:
  - i. da nijesu bile liječene;
  - ii. da su primale placebo; ili
  - iii. da su primale neki drugi veterinarski lijek koji je odobren u Uniji i koji je pokazao prihvatljivi nivo efikasnosti, te koji je odobren za predloženu indikaciju za upotrebu na istoj ciljnoj životinjskoj vrsti; ili
  - iv. da su primale istu aktivnu supstancu koja se ispituje u različitoj formulaciji ili drugim putem primjene;
- (d) učestalost uočenih neželjenih reakcija;
- (e) opažanja u pogledu produktivnosti životinja, ako je primjenjivo;
- (f) pojedinosti o ispitivanim životinjama koje bi mogle biti izložene većoj opasnosti zbog svoje dobi, načina uzgoja ili hranjenja, ili svrhe kojoj su namijenjene, ili o životinjama čije fiziološko, ili patološko stanje zahtijeva posebnu pažnju;
- (g) statističku procjenu rezultata.

Glavni istraživač mora izvući opšte zaključke o efikasnosti i bezbjednosti veterinarskog lijeka za ciljnu životinju u predloženim uslovima upotrebe, a naročito sve informacije o indikacijama i kontraindikacijama, doziranju i prosječnom trajanju liječenja i, prema potrebi, o svim uočenim međudjelovanjima s drugim veterinarskim lijekovima, ili dodacima ishrani za životinje, te o svim posebnim mjerama opreza koje moraju da se preduzmu tokom liječenja i kod kliničkih znakova predoziranja, ako se uoče.

### ODJELJAK III.

#### **ZAHTJEVI ZA BIOLOŠKE VETERINARSKE LJEKOVE**

Ne dovodeći u pitanje posebne zahtjeve utvrđene zakonodavstvom Unije za kontrolu i iskorjenjivanje specifičnih zaraznih bolesti životinja, sljedeći se zahtjevi odnose na biološke veterinarske lijekove, osim ako su ti proizvodi namijenjeni upotrebi kod nekih vrsta ili s posebnim indikacijama, kako je definisano u odjeljcima IV. i V. i relevantnim smjernicama.

#### ODJELJAK III.a

#### **ZAHTJEVI ZA BIOLOŠKE VETERINARSKE LJEKOVE OSIM IMUNOLOŠKIH VETERINARSKIH LJEKOVA**

Sljedeći zahtjevi primjenjuju se na biološke veterinarske lijekove kako su definisani u članu 4. stavu 6., osim proizvoda koji su definisani u članu 4. stavu 5. ili ako je drugačije određeno u odjeljku IV.

Dozvoljena je fleksibilnost u vezi sa usklađenosti sa zahtjevima u ovom odjeljku, ali sva odstupanja od zahtjeva u ovom Prilogu moraju biti naučno opravdana i zasnovana na posebnim svojstvima biološkog proizvoda. Za određene supstance uz zahtjeve navedene u ovom odjeljku mogu biti potrebni podaci o bezbjednosti, zavisno od prirode proizvoda.

##### **III.a.1. Dio 1.: Sažetak dokumentacije**

Vidjeti odjeljak I.

##### **III.a.2. Dio 2.: Dokumentacija o kvalitetu (fizičko-hemijski, biološki ili mikrobiološki podaci)**

##### **III.a.2.A. Opis proizvoda**

### III.a.2.A.1. **Kvalitativni i kvantitativni sastav**

1. Potrebno je navesti kvalitativni i kvantitativni sastav biološkog veterinarskog lijeka. Ovaj odjeljak uključuje informacije o:

- (a) jednoj ili više aktivnih supstanci;
- (b) jednom ili više sastojaka pomoćnih supstanci, nezavisno od njihove vrste ili upotrijebljene količine, uključujući adjuvanse, konzervanse, stabilizatore, zgušnjivače, emulgatore, boje, pojačivače ukusa i arome, markere itd.;
- (c) sastavu, odnosno popis svih sastojaka farmaceutskog oblika i njihove količine u jedinici (uključujući višak, ako postoji), funkcija sastojaka i upućivanje na njihove standarde kvaliteta (npr., priručna monografija, ili specifikacije proizvođača);
- (d) pratećim rastvorima za rekonstituciju;
- (e) vrsti kontejnera i njegovog zatvaranja koji se upotrebljava za farmaceutski oblik i za sve prateće rastvore i pribor za rekonstituciju, ako je primjenjivo. Ako se taj pribor ne isporučuje zajedno s biološkim veterinarskim lijekom, potrebno je navesti relevantne informacije o tom priboru.

2. Kako bi se za sve aktivne i pomoćne supstance veterinarskih lijekova dao kvantitativni sastav, potrebno je, zavisno od farmaceutskog oblika, navesti masu ili broj jedinica biološke aktivnosti, ili po jedinici doze, ili po jedinici mase ili volumena, i to od svake aktivne i pomoćne supstance.

3. Kada je to moguće, navodi se biološka aktivnost po jedinici mase ili volumena. Ako je definisana međunarodna jedinica biološke aktivnosti, potrebno je koristiti, osim ako je drugačije opravdano. Ako međunarodna jedinica nije definisana, jedinice biološke aktivnosti izražavaju se na takav način da obezbijede nedvosmisleni informaciju o aktivnosti supstance koristeći, ako je to primjenjivo, jedinice Evropske farmakopeje.

4. „Uobičajena terminologija” koja treba da se koristi u opisivanju sastojaka bioloških veterinarskih lijekova, ne dovodeći u pitanje primjenu ostalih odredbi člana 8., znači:

(a) u pogledu supstanci koje se nalaze u Evropskoj farmakopeji, ili ako to nije slučaj, u farmakopeji jedne od država članica, glavni naziv iz te monografije, koji će biti obavezan za sve takve supstance, s upućivanjem na datu farmakopeju.

(b) u pogledu ostalih supstanci, međunarodni nezaštićeni naziv (INN) koji preporučuje Svjetska zdravstvena organizacija, uz koji se može navesti drugi nezaštićeni naziv ili, ako to nije moguće, tačna naučna oznaka; supstance koje nemaju međunarodni nezaštićeni naziv ni tačnu naučnu oznaku opisuju se navodeći kako su i od čega pripremljene, te se prema potrebi prilažu sve druge relevantne pojedinosti;

(c) u pogledu boja, oznaka sa koda „E”, koji im je dodijeljen na osnovu Direktive 2009/35/EZ.

### III.a.2.A.2. **Razvoj proizvoda**

Potrebno je pružiti obrazloženje koje uključuje, ali nije ograničeno na sljedeće:

- (a) izbor sastava i izbor sastojaka, posebno u vezi s njihovim namjeranim funkcijama i koncentracijama;
- (b) uključivanje konzervansa u sastav mora biti opravdano;
- (c) unutrašnje pakovanje i prikladnost kontejnera i njegovog sistema zatvaranja koji se upotrebljava za čuvanje i upotrebu gotovog proizvoda. Podnosi se ispitivanje međudjelovanja između gotovog proizvoda i primarne ambalaže kad god se rizik takvog međudjelovanja smatra mogućim, posebno kad je riječ o injekcionim preparatima;
- (d) mikrobiološka svojstva (mikrobiološka čistoća i antimikrobna aktivnost) i uputstva za upotrebu;
- (e) moguće dalje pakovanje, spoljnje pakovanje, prema potrebi;

- (f) predložene veličine pakovanja u pogledu predloženog puta primjene, doziranja i ciljne vrste;
- (g) dotrajalost u formulaciji kako bi se garantovalo minimalno djelovanje na kraju roka važenja s obrazloženjem;
- (h) odabir proizvodnog procesa aktivne supstance i gotovog proizvoda;
- (i) razmatraju se razlike među proizvodnim procesima koji se upotrebljavaju za proizvodnju serija koje su primijenjene u kliničkim ispitivanjima i procesa koji je opisan u zahtjevu za izdavanje dozvole za stavljanje u promet;
- (j) ako se dozer isporučuje s gotovim proizvodom, mora se dokazati tačnost mjerenja doza;
- (k) ako se preporučuje upotreba pratećeg ispitivanja sa gotovim proizvodom (npr. dijagnostički test), navode se relevantne informacije o ispitivanju.
- (l) Uz to objašnjenje prilažu se naučni podaci o razvoju proizvoda.

### III.a.2.A.3. Karakterizacija

#### III.a.2.A.3.1. Potvrda strukture i druge osobine

1. Karakterizacija biotehnološke ili biološke supstance (koja uključuje određivanje fizičko-hemijskih svojstava, biološke aktivnosti, imunohemijskih svojstava, čistoće i nečistoća) odgovarajućim tehnikama potrebna je kako bi se omogućilo utvrđivanje prikladne specifikacije. Nije prihvatljivo samo upućivanje na podatke iz literature, osim ako je opravdano prethodnim saznanjima o sličnim molekulima za promjene kod kojih nema pitanja bezbjednosti. Prikladna karakterizacija sprovodi se u fazi razvoja i, ako je potrebno, nakon značajnih promjena procesa.
2. Navode se sve dostupne relevantne informacije o primarnoj strukturi, sekundarnoj strukturi i strukturi višeg reda, uključujući post-translacione (npr., glikoforme) i druge promjene aktivne supstance.
3. Navode se pojedinosti o biološkoj aktivnosti (odnosno posebna sposobnost ili kapacitet proizvoda za postizanje definisanog biološkog efekta). Biološka aktivnost obično se određuje, ili procjenjuje prikladnom, pouzdanom i kvalifikovanim metodom. Ako nema takve analize, to je potrebno opravdati. Prepoznato je da će se opseg podataka za karakterizaciju povećati tokom razvoja.
4. Potrebno je navesti razlog za odabir metoda karakterizacije i obrazložiti njihovu prikladnost.

#### III.a.2.A.3.2. Nečistoće

1. Potrebno je razmotriti nečistoće povezane s procesom (npr., bjelančevine ćelije domaćina, DNK ćelije domaćina, ostaci medija, izlučive supstance) i nečistoće povezane s proizvodom (npr., prekursori, rascijepljeni oblici, degradacioni produkti, agregati). Navode se kvantitativne informacije o nečistoćama, uključujući maksimalnu količinu za najveću dozu. Za određene nečistoće povezane s procesom (npr., sredstva protiv pjenjenja) može biti opravdana procjena izlučivanja.
2. Ako se za određene nečistoće navode samo kvalitativni podaci, to se mora obrazložiti.

#### III.a.2.B. Opis metode proizvodnje

1. Opis metode proizvodnje koji se u skladu s članom 8. prilaže uz zahtjev za izdavanje dozvole za stavljanje u promet mora biti sastavljen tako da pruža zadovoljavajući opis prirode korišćenih postupaka.
2. Navode se naziv, adresa i odgovornost svakog proizvođača, uključujući podizvođače, i svakog predloženog proizvodnog mjesta, ili pogona uključenog u proizvodnju, ispitivanje i puštanje serije lijeka u promet.
3. Opis procesa proizvodnje uključuje najmanje:
  - (a) razne faze proizvodnje, uključujući proizvodnju aktivne supstance i opis koraka purifikacije;

(b) dostavlja se dijagram toka procesa svih naknadnih koraka, tako da se može procijeniti mogućnost ponavljanja proizvodnog postupka, te rizici od štetnih efekata na gotove proizvode, poput mikrobiološke kontaminacije;

(c) u slučaju neprekinute proizvodnje, sve pojedinosti o preduzetim mjerama predostrožnosti radi obezbjeđivanja homogenosti i konzistencije svake serije gotovog proizvoda. Navode se informacije o tome kako se definiše serija i o predloženim komercijalnim veličinama serije;

(d) popis svih supstanci i odgovarajućih faza u kojima se koriste, uključujući one koje se tokom proizvodnje ne mogu povratiti;

(e) pojedinosti o mješavinama, s kvantitativnim podacima o svim korišćenim supstancama, uključujući primjer reprezentativne proizvodne serije;

(f) popis kontrola tokom proizvodnje, uključujući fazu proizvodnje u kojoj se sprovode i načela za prihvatanje;

(g) za sterilne proizvode, ako se koriste uslovi sterilizacije koji nijesu u farmakopeji, pojedinosti o sterilizacionim procesima i/ili aseptičnim postupcima koji se u tu svrhu koriste.

4. Navode se opis, dokumentacija i rezultati validacije i/ili evaluacionih studija za važne korake, ili važne analize koje se upotrebljavaju u proizvodnom procesu (npr., validacija sterilizacionog procesa, ili aseptične obrade, ili popunjavanja), te se validacija cjelokupnog proizvodnog procesa dokazuje navođenjem rezultata za tri uzastopne serije koje su proizvedene opisanom metodom.

### **III.a.2.C. Proizvodnja i kontrola polaznih materijala**

1. Za potrebe ove tačke „polazni materijali” znače sva jedinjenja korišćena u proizvodnji biološkog veterinarskog lijeka, uključujući aktivne supstance. Mediji za uzgoj korišćeni za proizvodnju aktivnih supstanci smatraju se jednim polaznim materijalom.

2. Potrebno je dostaviti kvalitativni i kvantitativni sastav ako nadležna tijela smatraju da je ta informacija relevantna za kvalitet gotovog proizvoda i eventualne rizike koje bi on mogao predstavljati.

3. Ako se za pripremu tih medija za uzgoj upotrebljavaju materijali životinjskog porijekla, potrebno je navesti životinjsku vrstu i tkivo koje je upotrijebljeno, te je potrebno dokazati usklađenost sa relevantnim monografijama, uključujući opšte monografije i opšta poglavlja Evropske farmakopeje.

4. Podnosilac zahtjeva dostavlja dokumentaciju kojom dokazuje da polazni materijali, uključujući sojeve vakcina, ćelijske sojeve, serije seruma i ostale materijale životinjskog porijekla koji mogu prenositi TSE, i proizvodnja veterinarskog lijeka ispunjavaju zahtjeve iz Uputstva za smjernice o umanjenju rizika prenosa uzročnika životinjske spongiformne encefalopatije putem lijekova i veterinarskih lijekova, kao i zahtjeve iz odgovarajuće monografije Evropske farmakopeje.

5. Da bi se dokazala usklađenost, mogu se koristiti potvrde o prikladnosti koje izdaje Evropski direktorat za kvalitet lijekova i zdravstvenu zaštitu uz upućivanje na odgovarajuću monografiju Evropske farmakopeje.

6. Dokumentacija obuhvata specifikacije, informacije o ispitivanjima koja treba sprovesti radi kontrole kvaliteta svih serija polaznih materijala i rezultate za jednu seriju za sva korišćena jedinjenja, te se dostavlja u skladu sa sljedećim odredbama.

7. Kako bi se dokazala usklađenost sa utvrđenim specifikacijama, prilažu se potvrde o analizi za polazne materijale.

8. Boje u svim slučajevima moraju zahtjeve Direktive 2009/35/EZ.

9. Upotreba antibiotika tokom proizvodnje i konzervansa mora biti u skladu s Evropskom farmakopejom.

10. Za nove pomoćne supstance, tj. pomoćne supstance koje se prvi put u Uniji koriste u veterinarskom lijeku, ili novim putem primjene, potrebno je obezbijediti pojedinosti o proizvodnji, karakterizaciju i kontrole, s upućivanjima na njihove bezbjednosne podatke, i kliničke i pretkliničke. Za boje se izjave o usklađenosti iz dijela II.2.C2 tačka 3. i 4. smatraju dovoljnim.

### **III.a.2.C.1. Polazni materijali navedeni u farmakopejama**

1. Monografije Evropske farmakopeje primjenjuju se na sve polazne materijale koji se u njima pojavljuju, osim ako se navede odgovarajuće obrazloženje.

2. U odnosu na ostale supstance, svaka država članica može zahtijevati da se u slučaju proizvoda koji se proizvode na njenom području poštuje njena nacionalna farmakopeja.

3. Umjesto opisa analitičkih metoda može se navesti detaljno upućivanje na datu farmakopeju.

4. U zahtjevu za izdavanje dozvole za stavljanje u promet navode se rutinska ispitivanja koja se sprovode na svakoj seriji polaznih materijala. Ako se koriste ispitivanja koja nijesu navedena u farmakopeji, potrebno je dostaviti dokaz da polazni materijali ispunjavaju zahtjeve te farmakopeje u pogledu kvaliteta.

5. Kada bi specifikacija ili druge odredbe iz monografije Evropske farmakopeje, ili iz farmakopeje jedne od država članica mogle biti nedovoljne da se obezbijedi kvalitet supstance, nadležna tijela mogu od podnosioca zahtjeva za izdavanje dozvole za stavljanje u promet zatražiti primjerenije specifikacije. Navodna nedovoljnost prijavljuje se tijelima koja su odgovorna za datu farmakopeju.

### **III.a.2.C.2. Polazni materijali koji nijesu navedeni u farmakopeji**

#### **III.a.2.C.2.1. Polazni materijali biološkog porijekla**

1. Ako se za proizvodnju veterinarskih lijekovakoriste polazni materijali poput mikroorganizama, tkiva biljnog ili životinjskog porijekla, ćelija ili tečnosti (uključujući krv) ljudskog, ili životinjskog porijekla, ili biotehnoške ćelije, potrebno je opisati i dokumentovati porijeklo, uključujući geografsku regiju i istoriju polaznih materijala. Navode se porijeklo, opšte zdravstveno i imunološko stanje životinja koje se upotrebljavaju za proizvodnju i upotrebljavaju se definisani skupovi izvornih materijala.

2. Potrebno je dokazati neprisutnost stranih agensa (bakterije, mikoplazme, gljivice i virusi) u skladu s Evropskom farmakopejom za sojeve vakcine, uključujući ćelijske sojeve i grupne uzorke seruma te, ako je moguće, polazne materijale iz kojih potieču.

3. Potrebno je dostaviti informacije o svim supstancema biološkog porijekla koje se koriste u svim fazama proizvodnog postupka. Te informacije uključuju proizvodnu strategiju, postupke pročišćavanja i inaktivacije sa njihovom validacijom i sve kontrolne postupke u procesu koji su osmišljeni za obezbjeđivanje kvaliteta, bezbjednosti i ujednačenosti među serijama gotovog proizvoda, kao i pojedinosti o svim ispitivanjima koja su u svrhu utvrđivanja kontaminacije sprovedena na svakoj seriji supstance. Navode se sve posebne mjere opreza koje mogu biti potrebne tokom čuvanja polaznog materijala te, prema potrebi, njegov rok trajanja.

4. Ako se koristi polazni materijal životinjskog ili ljudskog porijekla, opisuju se mjere koje se upotrebljavaju za očuvanje nezaraženosti stranim agensima. Ako se utvrdi ili posumnja na prisutnost nepoželjnih agensa, taj se materijal odbacuje, ili obrađuje validiranim tretmanom kako bi se smanjio rizik od prisutnosti. Ako se utvrdi, ili posumnja na prisutnost nakon tretmana, taj se materijal koristi samo ako se daljom preradom proizvoda obezbjeđuje njihova eliminacija i/ili inaktivacija; potrebno je dokazati eliminaciju i/ili inaktivaciju takvih stranih supstanci.

5. Ako se koriste ćelijski sojevi, potrebno je pokazati da su svojstva ćelije ostala nepromijenjena sve do najvišeg nivoa prolaska koji se koristi za proizvodnju.

6. U slučaju genetski izmijenjenih polaznih materijala ta informacija mora da sadrži i podatke kao što su opis polaznih ćelija ili sojeva, konstrukcija ekspresionog vektora (naziv, porijeklo, funkcija replikona, stimulator promotera i drugi regulatorni elementi), kontrola sekvence efikasno umetnute DNK ili RNK, oligonukleotidna sekvenca plazmidnog vektora u ćelijama, plazmid upotrijebljen za kotransfekciju, dodati ili izbrisani geni, biološka svojstva konačnog konstrukta i izraženih gena, broj kopija i genetska stabilnost.

7. U slučaju veterinarskih lijekova koji sadrže, ili koji se sastoje od genetski modificiranih organizama (GMO), uz dio zahtjeva o kvalitetu potrebno je priložiti dokumente koji su obavezni u skladu sa Direktivom 2001/18/EZ.

8. Kada je to potrebno, moraju se dostaviti uzorci biološkog polaznog materijala, ili reagensa korištenih u postupcima ispitivanja kako bi nadležno tijelo moglo organizovati sprovođenje kontrolnih ispitivanja.

### **III.a.2.C.2.2. Polazni materijali koji nijesu biološkog porijekla**

1. Opis se dostavlja u obliku monografije koja sadrži sljedeće elemente:

(a) uz naziv polaznog materijala koji ispunjava zahtjeve iz dijela III.a.2.A.1. tačke 4. navode se svi trgovački, ili naučni sinonimi;

(b) opis polaznog materijala napisan u skladu sa načinom opisa supstance u Evropskoj farmakopeji;

(c) funkcija polaznog materijala;

(d) načini identifikacije;

(e) navode se sve posebne mjere opreza koje mogu biti potrebne tokom čuvanja polaznog materijala te, prema potrebi, njegov rok trajanja.

### **III.a.2.D. Kontrolna ispitivanja tokom proizvodnog procesa**

1. Dokumentacija sadrži podatke o kontrolnim ispitivanjima tokom proizvodnje, koja se sprovode u međufazama proizvodnje radi provjere dosljednosti proizvodnog procesa i konačnog proizvoda. Određuje se specifikacija za svako kontrolno ispitivanje, te se opisuju analitičke metode. Potrebno je dostaviti validaciju kontrolnih ispitivanja, osim ako je drugačije opravdano.

2. U specifikaciji serije/serija aktivne supstance definišu se načela za prihvatanje zajedno sa ispitivanjima koja se upotrebljavaju za postizanje dovoljne kontrole kvaliteta aktivne supstance. Potrebno je uključiti ispitivanje biološke aktivnosti, osim ako je drugačije opravdano. Određuju se gornje granične vrijednosti za nečistoće, uzimajući u obzir pitanja u pogledu bezbjednosti. Navodi se mikrobiološki kvalitet aktivne supstance. Potrebno je dokazati neprisutnost stranih agensa (bakterije, mikoplazme, gljivice i virusi) u skladu s Evropskom farmakopejom.

3. U skladu s Direktivom 2010/63/EU i Evropskom konvencijom o zaštiti kičmenjaka koji se koriste u ekperimentalne i druge naučne svrhe, ispitivanja se sprovode postupcima za koje je potreban najmanji broj životinja i koji uzrokuju najmanje bola, patnje, stresa, ili trajnih oštećenja. Ako je moguće, zamjensko ispitivanje *in vitro* upotrebljava se kada se njime mogu zamijeniti životinje, ili upotrijebiti manji broj životinja, ili umanjiti patnja.

### **III.a.2.E. Kontrolna ispitivanja gotovog proizvoda**

#### **III.a.2.E.1. Specifikacija gotovog proizvoda**

Kod svih ispitivanja načini analize gotovog proizvoda moraju biti opisani dovoljno detaljno da bi se omogućila procjena kvaliteta.

Ako se, u slučaju da postoje odgovarajuće monografije, primjenjuju postupci ispitivanja i granične vrijednosti koji su drugačiji od onih navedenih u monografijama Evropske farmakopeje ili, ako tamo nijesu navedeni, u nacionalnoj farmakopeji jedne od država članica, mora se dostaviti dokaz da bi gotovi proizvod, da se ispituje u skladu s tim monografijama, ispunjavao zahtjeve u pogledu kvaliteta koje ta farmakopeja propisuje za taj farmaceutski oblik. U zahtjevu za izdavanje dozvole za stavljanje u promet navode se ispitivanja koja se sprovode na reprezentativnim uzorcima svake serije gotovog proizvoda. Ako je primjenjivo, navodi se učestalost ispitivanja koja se sprovode na konačnoj količini umjesto na njenoj seriji, ili serijama. Obrazlaže se učestalost ispitivanja koja se ne sprovode rutinski. Navode se i obrazlažu načela za prihvatanje puštanja u promet. Navodi se validacija kontrolnih ispitivanja koja se sprovode na gotovom proizvodu.

Određuju se gornje granične vrijednosti za nečistoće, uzimajući u obzir pitanja u pogledu bezbjednosti.

### **III.a.2.E.2. Opisi metoda i validacija ispitivanja za puštanje u promet**

#### **1. Opšta svojstva**

Ispitivanja opštih svojstava moraju se, kad god je to primjenjivo, odnositi na izgled gotovog proizvoda i na fizička, ili hemijska ispitivanja, kao što su pH, osmolalnost itd. Za svako od tih svojstava podnosilac zahtjeva mora u svakom pojedinom slučaju navesti specifikacije i odgovarajuće granice pouzdanosti.

#### **2. Identifikacija i ispitivanje potencije**

Ako je potrebno, sprovodi se posebno ispitivanje identifikacije aktivne supstance. Prema potrebi, ispitivanje identifikacije može se kombinovati sa ispitivanjem potencije.

Sprovodi se ispitivanje aktivnosti, ili ispitivanje kvantifikacije aktivne supstance ili ispitivanje za kvantitativno mjerenje djelovanja (biološke aktivnosti/efekta) u vezi sa relevantnim biološkim svojstvima kako bi se pokazalo da će svaka serija imati odgovarajuću potenciju za obezbjeđenje njene bezbjednosti i efikasnosti.

Biološka analiza obavezna je kada fizičko-hemijske metode ne pružaju primjerenu informaciju o kvalitetu proizvoda. Takva analiza, kad god je to moguće, uključuje referentne materijale i statističke analize koji omogućuju izračun granica pouzdanosti. Ako se ta ispitivanja ne mogu sprovesti na gotovom proizvodu, mogu se sprovesti u prelaznoj fazi, što je kasnije moguće u proizvodnom procesu.

Ako tokom proizvodnje gotovog proizvoda dođe do njegovog raspadanja (degradacije), navode se najviši prihvatljivi nivoi pojedinačnih i ukupnih degradacionih produkata neposredno nakon proizvodnje.

#### **3. Identifikacija i analiza komponenti pomoćnih supstanci**

Ako je neophodno, za pomoćne supstance potrebno je sprovesti barem ispitivanje identifikacije. Za konzervanse se obavezno mora sprovesti ispitivanje gornje i donje granice. Za sve druge komponente pomoćnih supstanci koje bi mogle izazvati neželjene reakcije obavezno se mora sprovesti ispitivanje gornje granice. Ako je primjenjivo, na gotovom se proizvodu provjerava količina i vrsta adjuvansa i njegovih sastojaka, osim ako je drugačije opravdano.

#### **4. Ispitivanja sterilnosti i čistoće**

Potrebno je dokazati neprisutnost stranih agensa (bakterije, mikoplazme, gljivice i bakterijski endotoksini, prema potrebi) u skladu s Evropskom farmakopejom. Sprovode se primjerena ispitivanja za dokazivanje odsutnosti kontaminacije drugim supstancama, u skladu sa prirodom biološkog veterinarskog lijeka, načinom i uslovima proizvodnje. Ako se za svaku seriju rutinski sprovodi manje ispitivanja nego što se to traži relevantnom Evropskom farmakopejom, sprovedena ispitivanja biće od ključne važnosti za usklađenost sa monografijom. Potrebno je

dostaviti dokaz da bi biološki veterinarski lijek ispunjavao zahtjeve da se u potpunosti ispituje u skladu s monografijom.

#### 5. Rezidualna vlaga

U svakoj se seriji liofilizovanog proizvoda, ili tableta ispituje rezidualna vlaga.

#### 6. Obim punjenja

Potrebno je sprovesti odgovarajuća ispitivanja za određivanje ispravnog obima punjenja.

### III.a.2.E.3. Referentne norme, ili materijali

Potrebno je navesti informacije o proizvodnom procesu koji se upotrebljava za utvrđivanje referentnih materijala. Ako se za određeno ispitivanje tokom razvoja proizvoda upotrebljavalo više referentnih normi, navodi se istorija kvalifikacija u kojoj je opisan odnos među različitim primijenjenim normama.

Ako se upotrebljavaju referentni preparati i norme koje ne pripadaju Evropskoj farmakopeji, moraju se detaljno identifikovati i opisati.

### III.a.2.F. Ujednačenost među serijama

#### III.a.2.F.1. Aktivna supstanca

Kako bi se obezbijedila ujednačenost kvaliteta aktivne supstance među serijama i dokazala usklađenost sa podacima iz specifikacije, navode se podaci o reprezentativnim serijama.

#### III.a.2.F.2. Gotovi proizvod

Kako bi se obezbijedilo da je kvalitet proizvoda ujednačena među serijama i dokazala usklađenost sa specifikacijama, potrebno je sastaviti potpuni protokol tri uzastopne serija reprezentativnih za rutinsku proizvodnju.

### III.a.2.G. Ispitivanja stabilnosti

1. Ispitivanja stabilnosti obuhvataju stabilnost aktivne supstance i gotovog proizvoda, uključujući rastvore, prema potrebi. Ako se aktivne supstance čuvaju, predviđeni uslovi i trajanje čuvanja definišu se na osnovu podataka o stabilnosti; ti se podaci mogu dobiti ispitivanjem samih aktivnih supstanci ili odgovarajućim ispitivanjem gotovog proizvoda.

2. Potrebno je predati opis sprovedenih ispitivanja kojima se potkrepljuju rok trajanja, preporučeni uslovi čuvanja i specifikacije na kraju roka važenja koje predlaže podnosilac zahtjeva. Ta se ispitivanja uvijek izvode kao studije u stvarnom vremenu; sprovode se na barem tri reprezentativne serije proizvedene u skladu sa opisanim postupkom proizvodnje i na proizvodima koji se čuvaju u konačnom kontejneru/kontejnerima; ta ispitivanja uključuju ispitivanja biološke i fizičko-hemijske stabilnosti gotovog proizvoda u pravilnim vremenskim razmacima do navedenog kraja roka trajanja.

3. Zaključci sadrže rezultate analiza koji opravdavaju predloženi rok trajanja u svim predloženim uslovima čuvanja. Rezultati dobijeni ispitivanjem stabilnosti uzimaju se u obzir pri definisanju odgovarajuće formulacije i specifikacija za puštanje u promet kako bi se obezbijedila usklađenost proizvoda sa navedenim rokom važenja.

4. U slučaju proizvoda koji se koriste u hrani za životinje, prema potrebi daju se i informacije o roku važenja proizvoda pri različitim fazama miješanja, kada se miješa u skladu sa preporučenim uputstvima.

5. Ako je za gotovi proizvod prije primjene potrebna rekonstitucija, ili se daje u vodi za piće, potrebno je priložiti pojedinosti o predloženom roku važenja za proizvod koji je rekonstituisan u skladu sa preporukama. Podnose se i podaci koji potkrepljuju predloženi rok trajanja za rekonstituirani proizvod.



6. U slučaju kontejnera sa višestrukim dozama prema potrebi se dostavljaju podaci o stabilnosti kako bi se opravdao rok trajanja proizvoda nakon otvaranja, te se definišu specifikacije za tok upotrebe.

7. Ako postoji mogućnost da uz gotovi proizvod nastanu degradacioni produkti, podnosilac zahtjeva podnosi izjavu o tim produktima i navodi upotrijebljeni identifikacioni postupak i postupke ispitivanja.

8. Podatke o stabilnosti dobijene iz kombinovanih proizvoda moguće je koristiti uz odgovarajuće obrazloženje za derivate proizvoda koji sadrže jednu, ili više istih komponenti.

9. Potrebno je dokazati efikasnost bilo kojeg sistema konzerviranja. Mogu biti dovoljne informacije o efikasnosti konzervansa u drugim sličnim biološkim veterinarskim lijekovima istog proizvođača.

### III.a.2.H. Ostale informacije

U dokumentaciju mogu biti uključene informacije koje se odnose na kvalitet biološkog veterinarskog lijeka koje nijesu obuhvaćene djelovima od III.a.2. do III.a.2.G.

### III.a.3. *Dio 3.: Dokumentacija o bezbjednosti (ispitivanja bezbjednosti i ispitivanja na rezidue)*

1. Svaki izvještaj o ispitivanju uključuje:

(a) kopiju plana ispitivanja (protokola);

(b) izjavu o primjeni dobre laboratorijske prakse, ako je primjenjivo;

(c) opis korišćenih metoda, aparata i materijala;

(d) opis i obrazloženje sistema ispitivanja;

(e) opis dobijenih rezultata koji je dovoljno detaljan da je moguća kritička procjena rezultata nezavisno od tumačenja autora;

(f) statističku analizu rezultata, ako je primjereno;

(g) analizu rezultata s napomenom o nivoima doza sa uočenim efektima i bez uočenih efekata, te o eventualnim neuobičajenim rezultatima;

(h) naziv laboratorija;

(i) ime vođe studije;

(j) potpis i datum;

(k) mjesto i vrijeme sprovođenja studije;

(l) legendu skraćenica i šifri, nezavisno od toga jesu li međunarodno prihvaćene;

(m) opis matematičkih i statističkih postupaka.

2. Objavljene studije prihvataju se ako sadrže dovoljno podataka i pojedinosti za nezavisnu procjenu. Eksperimentalne tehnike opisuju se toliko detaljno da se mogu reprodukovati, a ispitivač mora utvrditi njihovu validnost. Sažeci studija za koje nijesu dostupni detaljni izvještaji ne prihvataju se kao valjana dokumentacija. Kako bi se riješili određeni zahtjevi bezbjednosti, može se upućivati na evropski javni izvještaj o procjeni NDK-a ako je supstanca prethodno procijenjena radi određivanja NDK-a. Ako se upućuje na evropski javni izvještaj o procjeni NDK-a, nije potrebno dostaviti studije koje su već procijenjene u okviru procjene NDK-a; dostavljaju se samo nove studije koje nijesu bile dostupne pri procjeni NDK-a. Ako put izlaganja (npr., korisnika) nije jednak putu koji se upotrebljava u skladu sa Regulativom (EU) 2018/78, možda će biti potrebne nove studije.

### III.a.3.A. Ispitivanja bezbjednosti

1. Dokumentacija o bezbjednosti mora biti prikladna za procjenu:

- (a) potencijalne toksičnosti veterinarskog lijeka i bilo kojih opasnih, ili nepoželjnih efekata koji se mogu pojaviti pod predloženim uslovima upotrebe na ciljnoj vrsti;
- (b) potencijalnih rizika koji mogu potjecati od izlaganja ljudi veterinarskom lijeku, npr. tokom njegovog davanja životinji;
- (c) potencijalnih rizika za životnu sredinu koji proizlaze iz upotrebe veterinarskog lijeka.

2. U nekim slučajevima može biti neophodno ispitati metabolite izvornog spoja, ako oni predstavljaju problematične rezidue.

3. Pomoćna supstanca koja se prvi put upotrebljava u veterinarskom lijeku, ili koja se upotrebljava novim načinom primjene tretira se kao aktivna supstanca.

4. Razmatraju se svi odjeljci navedeni u dijelu III.a.3.A. Zavisno od prirode proizvoda, određeni odjeljci možda neće biti relevantni i ispitivanja se mogu izostaviti, ako je to opravdano.

#### **III.a.3.A.1. Precizna identifikacija proizvoda i njegovih aktivnih supstanci:**

- (a) međunarodni nezaštićeni naziv (INN);
- (b) naziv u skladu s Međunarodnom unijom za čistu i primijenjenu hemiju (IUPAC);
- (c) registarski broj koji dodjeljuje Chemical Abstract Service (CAS);
- (d) terapijska, farmakološka i hemijska klasifikacija;
- (e) sinonimi i skraćenice;
- (f) strukturna formula;
- (g) molekularna formula;
- (h) molekularna težina;
- (i) stepen nečistoće;
- (j) kvalitativni i kvantitativni sastav nečistoća;
- (k) opis fizičkih svojstava;
- (l) rastvaranje u vodi i organskim rastvorima izražena u g/l, s naznakom temperature;
- (m) odbijanje svjetlosti, optička rotacija itd.;
- (n) formulacija proizvoda.

#### **III.a.3.A.2. Farmakologija**

1. Farmakološka ispitivanja od ključne su važnosti za razjašnjavanje mehanizama na osnovu kojih veterinarski lijek postiže svoj ljekoviti efekat i stoga se uključuju farmakološka ispitivanja sprovedena na ciljnim životinjskim vrstama i, ako je primjenjivo, na neciljnim životinjskim vrstama. Ako je primjenjivo, navode se upućivanja na studije dostavljene u dijelu 4. dokumentacije.

2. Farmakološka ispitivanja mogu pomoći i u razumijevanju toksikoloških pojava. Ako veterinarski lijek ima farmakološko djelovanje bez toksičnog odgovora, ili pri dozama koje su manje od onih kod kojih se pojavljuje toksičnost, to se farmakološko djelovanje uzima u obzir tokom procjene bezbjednosti veterinarskog lijeka.

3. Prije bezbjednosne dokumentacije treba da budu dostavljeni detalji farmakoloških istraživanja koja su sprovedena na laboratorijskim životinjama, uz sve relevantne informacije koje su zapažene tokom kliničkih ispitivanja u ciljnoj životinji.

##### **III.a.3.A.2.1. Farmakodinamika**

Potrebno je dostaviti informacije o mehanizmu djelovanja aktivnih supstanci, zajedno s informacijama o primarnom i sekundarnom farmakodinamičkom efektu kako bi se bolje razumjeli štetni efekti u životinjskim ispitivanjima. Detaljno izvještavanje o

farmakodinamičkim svojstvima povezanim s terapijskim efektom navodi se u dijelu 4.A dokumentacije.

### **III.a.3.A.2.2. Farmakokinetika**

Prilažu se podaci o sudbini aktivne supstance i njenih metabolita u laboratorijskim životinjama, a oni treba da obuhvataju apsorpciju, distribuciju, metabolizam i izlučivanja (ADME). Podaci se odnose na otkrivene vrijednosti za dozu/efekat u farmakološkim i toksikološkim ispitivanjima, kako bi se odredila primjerena izloženost.

### **III.a.3.A.3. Toksikologija**

1. Dokumentacija o toksikologiji slijedi smjernice koje je Agencija objavila o opštem pristupu ispitivanju i smjernice za pojedinačna ispitivanja. Te smjernice uključuju toksikološke podatke koji su potrebni za utvrđivanje bezbjednosti korisnika i procjenu štetnih efekata na ciljne životinje i životnu sredinu.

2. Ispitivanja toksičnosti obavljaju se na aktivnim supstancama, a ne na formulisanom proizvodu, osim ako je posebno uslovljen drugačiji postupak.

3. Ispitivanja na životinjama sprovode se na laboratorijskim životinjama utvrđenog soja za koji su (po mogućnosti) dostupni istorijski podaci.

#### **III.a.3.A.3.1. Toksičnost jednokratne doze**

Ispitivanja toksičnosti jednokratne doze mogu se koristiti za predviđanje:

- (a) mogućih efekata akutnog predoziranja u ciljnoj vrsti;
- (b) mogućih efekata slučajne primjene na ljudima;
- (c) doza koje se mogu uspješno primjenjivati u ispitivanjima ponovljenih doza.

Ispitivanja toksičnosti jednokratne doze trebaju otkriti akutne toksične efekte supstance i period za njihovu pojavu i povlačenje.

Ispitivanja koja treba da se sprovedu biraju se u svrhu obezbjeđivanja informacija o bezbjednosti korisnika, npr., ako se predviđa značajno izlaganje udisanjem, ili kontaktom putem kože korisnika veterinarskog lijeka, potrebno je proučiti te puteve izlaganja.

#### **III.a.3.A.3.2. Toksičnost ponovljenih doza**

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza imaju za cilj da otkriju fiziološke i/ili patološke promjene do kojih dolazi nakon ponovljene primjene aktivne supstance, ili kombinacije aktivnih supstanci koje su predmet ispitivanja, te da utvrde povezanost između tih promjena i doziranja.

Ispitivanje toksičnosti ponovljenih doza u pravilu je dovoljno sprovesti na jednoj vrsti eksperimentalne životinje. Umjesto tog ispitivanja može se sprovesti ispitivanje koje se sprovodi na ciljnoj životinji. Učestalost i put primjene, te trajanje ispitivanja biraju se uzimajući u obzir predložene uslove za kliničku upotrebu i/ili izlaganje korisnika. Podnosilac zahtjeva navodi svoje razloge za širinu i trajanje ispitivanja i odabrane doze.

#### **III.a.3.A.3.3. Tolerancija kod ciljnih vrsta**

Podnosi se sažetak bilo kakvih znakova netolerancije preparata koji su uočeni tokom ispitivanja, obično s konačnom formulacijom, u ciljnoj životinjskoj vrsti u skladu sa zahtjevima dijela III.a.4.A.4. (bezbjednost za ciljne životinje). Potrebno je navesti ispitivanja, doze kod kojih se javila netolerancija, te vrste i pasmine životinja na koje se to odnosi. Potrebno je dostaviti i detaljne podatke o neočekivanim fiziološkim promjenama. U dio 4. dokumentacije uključuju se kompletni izvještaji o tim ispitivanjima.

#### **III.a.3.A.3.4. Reproductivna toksičnost, uključujući razvojnu toksičnost**

1. Ispitivanje efekata na reprodukciju

Za proizvode namijenjene upotrebi na životinjama namijenjenim za razmnožavanje dostavljaju se ispitivanja bezbjednosti za razmnožavanje u skladu sa smjernicama VICH-a GL43. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na laboratorijskim životinjama ne očekuju se za procjenu efekata na korisnika.

## 2. Ispitivanje razvojne toksičnosti

Pri procjeni efekata kod ciljne životinjske vrste nijesu potrebne studije razvojne toksičnosti za proizvode koji su namijenjeni samo upotrebi na životinjama koje nijesu namijenjene za razmnožavanje. Za ostale proizvode potrebno je sprovesti ispitivanje razvojne toksičnosti na najmanje jednoj vrsti, koja može biti ciljna vrsta.

Za procjenu bezbjednosti korisnika sprovodi se standardno ispitivanje razvojne toksičnosti u skladu sa standardnim ispitivanjima na osnovu utvrđenih smjernica (uključujući smjernice VICH-a GL32 i ispitivanja OECD-a) u svim situacijama u kojima se može očekivati znatna izloženost korisnika.

### III.a.3.A.3.5. Genotoksičnost

Sprovode se ispitivanja genotoksičnog potencijala kako bi se otkrile promjene koje supstanca može uzrokovati u genskom materijalu ćelija, osim ako je drugačije opravdano. Ispituju se genotoksična svojstva svake supstance koja se prvi put koristi u veterinarskom lijeku.

Na aktivnim supstancama obično se sprovodi standardni niz ispitivanja genotoksičnosti u skladu sa standardnim ispitivanjima na osnovu utvrđenih smjernica (uključujući smjernice VICH-a GL23 i ispitivanja OECD-a).

### III.a.3.A.3.6. Karcinogenost

Odluka o tome je li obavezno ispitivanje karcinogenosti zavisi od rezultata ispitivanja genotoksičnosti, odnosa strukture-aktivnosti i rezultata ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza koji bi mogli pokazati potencijal za hiperplastične/neoplastične promjene.

Potrebno je razmotriti sve poznate mehanizme toksičnosti kod pojedinih vrsta i sve razlike u metabolizmu između vrsta korišćenih u ispitivanju, ciljnih životinjskih vrsta i čovjeka.

Ispitivanje karcinogenosti sprovodi se u skladu sa standardnim ispitivanjima na osnovu utvrđenih smjernica (uključujući smjernice VICH-a GL28 i ispitivanja OECD-a).

### III.a.3.A.3.7. Izuzeci

Ako je veterinarski lijek namijenjen lokalnoj primjeni, kod ciljne životinjske vrste istražuje se sistemska apsorpcija. Ako se dokaže da je sistemska apsorpcija zanemariva, moguće je izostaviti ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, ispitivanja razvojne toksičnosti i ispitivanja karcinogenosti, osim:

(a) ako se u predviđenim uslovima upotrebe očekuje da životinja veterinarski lijek prima oralno; ili

(b) ako se u predviđenim uslovima upotrebe očekuje oralna izloženost korisnika veterinarskom lijeku.

## III.a.3.A.4. Ostali zahtjevi

### III.a.3.A.4.1. Posebna ispitivanja

Za posebne grupe supstance ili ako efekti koji su uočeni tokom ispitivanja ponovljenih doza u životinja uključuju promjene koje su indikativne za, npr., imunogenost, imunotoksičnost, neurotoksičnost ili endokrinu disfunkciju, moraju se sprovesti daljnja ispitivanja, npr., ispitivanja senzibilizacije ili ispitivanja odgođene neurotoksičnosti. Zavisno od prirode proizvoda, može biti neophodno sprovesti dodatna ispitivanja kako bi se ocijenio osnovni mehanizam toksičnog efekta ili potencijal iritacije.

Za proizvode kod kojih može doći do izloženosti kože i očiju potrebno je dostaviti ispitivanja nadraživanja i preosjetljivosti. Ta se ispitivanja obično sprovode s konačnom formulacijom.

Pri osmišljavanju takvih ispitivanja i procjeni njihovih rezultata u obzir se uzimaju stepen naučnih saznanja i utvrđene smjernice.

#### **III.a.3.A.4.2. Opažanja kod ljudi**

Potrebno je navesti informacije o tome koriste li se farmakološki aktivne supstance veterinarskog lijeka kao lijekovi za humanu primjenu; u tom slučaju potrebno je prikupiti sve efekte iz objavljenih ispitivanja koji su do tada opaženi kod ljudi (uključujući neželjene reakcije) i njihove uzroke, u mjeri u kojoj bi mogli biti važni za procjenu bezbjednosti veterinarskog lijeka; ako se sastojci veterinarskog lijeka sami ne upotrebljavaju, ili se više ne upotrebljavaju kao lijekovi za humanu primjenu iz bezbjednosnih razloga, potrebno je navesti te razloge ako su javno dostupni.

#### **III.a.3.A.4.3. Razvoj rezistencije i povezani rizici kod ljudi**

Zahtjevi za podatke navedeni u ovoj tački povezani su s antibakterijskim supstancama i možda nijesu primjenjivi na druge vrste antimikrobnih supstanci (odnosno antiviralna sredstva, antimikotike i antiprotozoike); za supstance osim antibakterijskih za koje je postojanje antimikrobne rezistencije već utvrđeno isti se zahtjevi mogu ispuniti, ako je primjenjivo.

Potrebno je navesti podatke o potencijalnoj pojavi rezistentnih bakterija, ili rezistentnih mutacija koje bi mogle uticati na zdravlje ljudi i koje su povezane sa upotrebom veterinarskih lijekova. U tom je pogledu posebno važan mehanizam razvoja i selekcije takve rezistencije. Ako je potrebno, predlažu se mjere za ograničavanje razvoja rezistencije zbog predviđene upotrebe veterinarskog lijeka.

Podaci o rezistenciji relevantnoj za kliničku upotrebu proizvoda na ciljnim životinjama rješavaju se u skladu s dijelom III.a.4.A.2. Prema potrebi se navodi upućivanje na podatke iz dijela III.a.4.A.2.

1. Za životinje koje se koriste za proizvodnju hrane procjena rizika odnosi se na:

- (a) identifikaciju rezistentnih bakterija, ili rezistentnih mutacija koje bi se mogle povezati s ljudskim bolestima (zoonotske i/ili komenzalne bakterije) i koje se primjenjuju upotrebom antimikrobnog veterinarskog lijeka na ciljnim životinjama (identifikacija opasnosti);
- (b) vjerovatnost širenja identifikovanih opasnosti sa ciljne životinjske vrste kao posljedica upotrebe veterinarskog lijeka u pitanju;
- (c) vjerovatnost naknadnog izlaganja ljudi identifikovanim opasnostima putem hrane, ili direktnim dodiranjem i posljedice toga (štetni efekti) na ljudsko zdravlje. Smjernice su dostupne u sklopu smjernica VICH-a GL27 i smjernica EU.

2. Za kućne ljubimce razmatranje rizika za ljudsko, ili javno zdravlje odnosi se na:

- (a) identifikaciju rezistentnih bakterija, ili rezistentnih mutacija koje bi se mogle povezati s ljudskim bolestima i koje se primjenjuju upotrebom antimikrobnog veterinarskog lijeka na ciljnim životinjama;
- (b) procjenu izloženosti zoonotskim i komenzalnim bakterijama kod ciljne životinjske vrste na osnovu uslova upotrebe veterinarskog lijeka u pitanju;
- (c) razmatranje naknadnog izlaganja ljudi antimikrobnoj rezistenciji i posljedice toga po ljudsko zdravlje.

3. Potrebno je razmotriti rezistenciju u okolini.

#### **III.a.3.A.5. Bezbjednost korisnika**

Ovaj odjeljak o bezbjednosti korisnika uključuje procjenu efekata koji su ustanovljeni u djelovima od III.a.3.A do III.a.3.A.4., koji te efekte povezuju sa vrstom i trajanjem izlaganja ljudi proizvodu, radi formulisanja primjerenih upozorenja za korisnike i ostalih mjera upravljanja rizikom.

Bezbjednost korisnika rješava se u skladu sa smjernicama Odbora za veterinarske lijekove.

#### **III.a.3.A.6. Procjena rizika za životnu sredinu**

##### **III.a.3.A.6.1. Procjena rizika koji za životnu sredinu predstavljaju veterinarski lijekovi koji ne sadrže genetski modifikovane organizme niti se od njih sastoje**

1. Procjena rizika za životnu sredinu sprovodi se radi procjene mogućih štetnih efekata koje upotreba veterinarskog lijeka može uzrokovati za životnu sredinu i radi utvrđivanja rizika od takvih efekata. U procjeni se navode i sve mjere opreza koje mogu biti potrebne za smanjenje tog rizika.

2. Ta procjena sastoji se od dvije faze. Prva faza procjene obavlja se uvijek. Pojediniosti o procjeni pružaju se u skladu sa smjernicama koje objavljuje Agencija. U njoj se navodi potencijalno izlaganje životne sredine proizvodu i nivo rizika povezanog sa svakim takvim izlaganjem uzimajući u obzir posebno sljedeće stavke:

(a) ciljne životinjske vrste i predloženi način upotrebe;

(b) način primjene proizvoda, a posebno opseg u kojem bi proizvod mogao direktno ući u ekosisteme;

(c) moguće izlučivanje proizvoda, njegovih aktivnih supstanci, ili relevantnih metabolita u životnu sredinu putem liječenih životinja; postojanost u tim izlučevinama;

(d) odlaganje neupotrijebljenih veterinarskih lijekova, ili drugog otpada.

3. U drugoj se fazi sprovode dalja specifična istraživanja o zadržavanju proizvoda i njegovim efektima na pojedine ekosisteme u skladu sa smjernicama koje objavljuje Agencija. U obzir se uzima opseg izlaganja životne sredine proizvodu, te dostupne informacije o fizičkim/hemijskim, farmakološkim i/ili toksikološkim svojstvima datih supstanci, uključujući metabolite u slučaju utvrđenog rizika, koje su prikupljene tokom ostalih ispitivanja sprovedenih u skladu s ovom Regulativom.

Za proizvode namijenjene vrstama koje se koriste za proizvodnju hrane, postojane, bioakumulativne i otrovne, ili vrlo postojane i vrlo bioakumulativne supstance klasifikuju se u skladu s kriterijumima iz Priloga XIII. Regulative REACH i procjenjuju se u skladu sa smjernicama za procjenu postojanih, bioakumulativnih i otrovnih, te vrlo postojanih i vrlo bioakumulativnih supstanci u veterinarskim lijekovima koje objavljuje Agencija.

##### **III.a.3.A.6.2. Procjena rizika koji za životnu sredinu predstavljaju veterinarski lijekovi koji sadrže genetski modifikovane organizme, ili se od njih sastoje**

1. U slučaju veterinarskih lijekova koji sadrže genetski modifikovane organizme, ili se od njih sastoje uz zahtjev se moraju priložiti i dokumenti koji su obavezni na osnovu člana 2. i dijela C. Direktive 2001/18/EZ.

2. Potrebno je precizno procijeniti potencijalne štetne efekte na ljudsko zdravlje i životnu sredinu u pojedinom slučaju, do kojih može doći prenosom gena iz genetski modifikovanih organizama na druge organizme, ili koji mogu proizaći iz genetskih modifikacija. Cilj je takve procjene rizika za životnu sredinu identifikovati i procijeniti potencijalne direktne i indirektno, trenutne ili odložene štetne efekte genetski modifikovanih organizama na ljudsko zdravlje i životnu sredinu (uključujući biljke i životinje) i ona se sprovodi u skladu s načelima iz Priloga II. Direktive 2001/18/EZ.

#### **III.a.3.B. Ispitivanja na rezidue**

1. Za potrebe ove tačke primjenjuju se definicije iz Regulative (EZ) br. 470/2009.
2. Svrha proučavanja deplecije rezidua iz jestivog tkiva, ili jaja, mlijeka i meda (voska, ako je prikladno) dobijenih iz liječenih životinja je da se odredi pod kojim uslovima i u kojem opsegu rezidui mogu opstati u prehrambenim proizvodima proizvedenim od tih životinja. Nadalje, na osnovu ispitivanja mora biti moguće odrediti period karence.
3. U slučaju veterinarskih lijekova namijenjenih upotrebi na životinjama koje se koriste za proizvodnju hrane, u dokumentaciji o reziduima navodi se:
  - (a) do koje mjere i koliko dugo rezidui veterinarskog lijeka, ili njegovi metaboliti opstaju u jestivim tkivima liječene životinje, ili u mlijeku, jajima i/ili medu (vosku, ako je prikladno) dobijenim od takvih životinja;
  - (b) da je moguće utvrditi realne periode karence kojih se moguće pridržavati u praktičnim uslovima uzgoja radi sprečavanja bilo kakvih rizika za zdravlje potrošača prehrambenih proizvoda dobijenih od liječenih životinja;
  - (c) da su analitičke metode korišćene u ispitivanju o depleciji rezidua primjereno validirane kako bi se moglo garantovati da su podneseni podaci o reziduima prikladni za utvrđivanje perioda karence.

#### **III.a.3.B.1. Identifikacija proizvoda**

Mora se sprovesti identifikacija veterinarskog lijeka odnosno veterinarskih lijekova korišćenih u ispitivanju, uključujući:

- (a) sastav;
- (b) rezultate fizičkih i hemijskih ispitivanja (potencija i čistoća) za odgovarajuću seriju ili serije;
- (c) identifikaciju serije.

#### **III.a.3.B.2. Deplecija rezidua**

1. Svrha tih ispitivanja, kojima se mjeri stopa deplecije rezidua u ciljnu životinju nakon zadnje primjene veterinarskog lijeka, je da se omogući određivanje perioda karence koji su potrebni kako bi se obezbijedilo da u prehrambenim proizvodima koji se dobijaju od liječenih životinja nema rezidua koji mogu predstavljati opasnost za potrošače.
2. Izvještava se o trenutnom statusu najveće dozvoljene količine rezidua za jedinjenja veterinarskog lijeka u relevantnoj ciljnoj vrsti.
3. Nivoi prisutnih rezidua utvrđuju se za dovoljan broj intervala nakon što su ispitivane životinje primile konačnu dozu veterinarskog lijeka. Ispitivanja na sisarima i pticama sprovode se u skladu sa smjernicama VICH-a GL48 i ostalim relevantnim smjernicama. Ispitivanja meda na rezidue sprovode se u skladu sa smjernicama VICH-a GL56, a studije o depleciji rezidua u akvatičnim vrstama u skladu sa smjernicama VICH-a GL57.
4. Razlog za predloženi period karence obrazlaže se na osnovu evaluacije.

#### **III.a.3.B.3. Analitička metoda za rezidue**

1. Studija (studije) o depleciji rezidua, analitičke metode korišćene u ispitivanjima o depleciji rezidua i postupak njihove validacije moraju biti u skladu sa smjernicama VICH-a GL49.
2. Prikladnost predložene analitičke metode procjenjuje se u pogledu naučnih i tehničkih saznanja dostupnih u vrijeme podnošenja zahtjeva.

#### **III.a.4. Dio 4.: Dokumentacija o efikasnosti (preklinička ispitivanja i klinička ispitivanja)**

##### **III.a.4.A. Preklinička ispitivanja**

Cilj prekliničkih ispitivanja je istražiti bezbjednost i efikasnost proizvoda za ciljnu životinju, te su ona nužna kako bi se ustanovili farmakološko djelovanje, farmakokinetička svojstva, doza i učestalost doziranja, rezistencija (ako je primjenjivo) i tolerancija ciljne životinje na proizvod.

### III.a.4.A.1. **Farmakologija**

#### III.a.4.A.1.1. **Farmakodinamika**

1. Potrebno je opisati farmakodinamičke efekte aktivnih supstanci sadržanih u veterinarskom lijeku.
2. Potrebno je primjereno opisati način djelovanja i farmakološke efekte na kojima se zasniva ustaljena preporučena primjena, uključujući sekundarne efekte (ako postoje). Uopšteno, potrebno je proučiti efekte na glavne tjelesne funkcije. Rezultati se izražavaju kvantitativno (upotrebom, npr., krivulja efekta zavisno od doze, krivulja efekta tokom vremena itd.) te, kad god je to moguće, u poređenju sa supstancom čije je djelovanje dobro poznato. Ako se navodi da aktivna supstanca ima snažnije djelovanje, razlika se mora dokazati i biti statistički značajna.
3. Istražuje se svaki efekat drugih svojstava proizvoda (poput puta primjene, ili formulacije) na farmakološko djelovanje aktivne supstance.
4. Eksperimentalne tehnike, osim ako je riječ o standardnim postupcima, moraju biti opisane dovoljno detaljno da bi se mogle ponoviti i da bi se mogla dokazati njihova valjanost. Rezultati eksperimenta navode se jasno i predstavljaju se rezultati svih statističkih poređenja.
5. Mora se istražiti i svaka kvantitativna promjena efekata koja je rezultat ponovljene primjene supstance, osim ako su navedeni odgovarajući protivargumenti.

#### III.a.4.A.1.2. **Farmakokinetika**

1. U kontekstu procjene bezbjednosti i efikasnosti veterinarskog lijeka za ciljnu životinjsku vrstu neophodno je navesti osnovne farmakokinetičke podatke o aktivnoj supstanci, posebno ako je riječ o novoj supstanci, ili formulaciji.
2. Ciljevi farmakokinetičkih ispitivanja kod ciljnih životinjskih vrsta mogu se podijeliti u četiri glavna područja:
  - (a) opis osnovnih farmakokinetičkih svojstava (odnosno apsorpcije, distribucije, metabolizma i izlučivanja) aktivne supstance u formulaciji;
  - (b) za istraživanje odnosa između režima doziranja, koncentracije u plazmi i tkivu tokom vremena te farmakoloških, terapijskih i toksičnih efekata;
  - (c) ako je primjenjivo, poređenje farmakokinetički parametara između različitih ciljnih vrsta i istraživanje mogućih razlika između vrsta koje utiču na bezbjednost za ciljnu životinjsku vrstu i efikasnost veterinarskog lijeka;
  - (d) prema potrebi, poređenje bioraspoloživosti kako bi se podstakao prenos informacija o bezbjednosti i efikasnosti među različitim proizvodima, farmaceutskim oblicima, jačinama, ili putevima primjene, ili poređenje efekta promjena u proizvodnji, ili sastavu, uključujući probne i konačne formulacije.
3. Farmakokinetička ispitivanja u ciljnim životinjskim vrstama u pravilu su potrebna kao dopuna farmakodinamičkim ispitivanjima radi lakšeg uspostavljanja bezbjednih i efikasnih režima doziranja (put i mjesto primjene, doza, učestalost doziranja, broj davanja proizvoda itd.). Dodatna farmakokinetička ispitivanja mogu biti potrebna radi uspostavljanja režima doziranja zavisno od određenih razlika među populacijama.
4. Ako su u skladu sa dijelom 3. dokumentacije podnesena farmakokinetička ispitivanja, mogu se navesti upućivanja na njih.
5. Za fiksne kombinacije vidjeti odjeljak IV.

#### III.a.4.A.2. **Razvoj rezistencije i povezani rizici kod životinja**

1. Za relevantne biološke veterinarske lijekove (npr., supstance s antimikrobnim i antiparazitskim djelovanjem) navode se informacije o trenutnoj rezistenciji (ako je primjenjivo)



i o potencijalnoj pojavi klinički značajne rezistencije za navedene indikacije kod ciljne životinjske vrste. Ako je moguće, predstavljaju se informacije o mehanizmima rezistencije, molekularnoj genetskoj osnovi rezistencije i stopi prenosa rezistentnih mutacija. Ako je relevantno, predstavljaju se informacije o korezistenciji i unakrsnoj rezistenciji. Podnosilac zahtjeva predlaže mjere za ograničavanje razvoja klinički značajne rezistencije kod organizama usljed predviđene upotrebe veterinarskog lijeka.

2. Rezistencija relevantna za rizik kod ljudi navodi se u dijelu 3. dokumentacije. Prema potrebi navodi se upućivanje na podatke iz dijela 3. dokumentacije.

#### **III.a.4.A.3. Utvrđivanje i potvrda doze**

1. Potrebno je dostaviti odgovarajuće podatke za opravdanje predložene doze, učestalosti doziranja, trajanja liječenja i učestalosti ponovnog liječenja.

2. Za ispitivanja sprovedena u terenskim uslovima relevantne informacije dostavljaju se kako je navedeno u kliničkim studijama.

#### **III.a.4.A.4. Tolerancija kod ciljnih životinjskih vrsta**

1. Kod ciljnih životinjskih vrsta mora se istražiti lokalna i sistemska tolerancija veterinarskog lijeka. Svrha ispitivanja bezbjednosti za ciljne životinje je da se opišu znakovi netolerancije i postave odgovarajuće granice bezbjednosti korišćenjem preporučenih puteva primjene. To se može postići povećanjem doze i/ili trajanja liječenja.

2. Izvještaji o ispitivanjima moraju da sadrže pojedinosti o svim očekivanim farmakološkim efektima i svim neželjenim reakcijama. Ispitivanja bezbjednosti za ciljne životinjske vrste sprovode se u skladu sa smjernicama VICH-a i relevantnim smjernicama koje objavljuje Agencija. I druga pretklinička ispitivanja i klinička ispitivanja, uz relevantne informacije iz objavljene literature, mogu biti izvor informacija o bezbjednosti za ciljne vrste.

#### **III.a.4.B. Klinička ispitivanja**

##### **III.a.4.B.1. Opšta načela**

1. Klinička ispitivanja osmišljavaju se, sprovode i o njima se izvještava uzimajući pritom u obzir smjernice VICH-a i relevantne smjernice koje objavljuje Agencija. Podaci dobijeni kliničkim ispitivanjima koja su sprovedena van Unije mogu se uzeti u obzir pri procjeni zahtjeva za izdavanje dozvole za stavljanje u promet samo ako su podaci dovoljno reprezentativni za stanje u Uniji.

2. Podaci dobijeni tokom eksperimenata kao što su eksperimentalna ispitivanja/pilot-ispitivanja, ili rezultati neeksperimentalnih pristupa moraju se potvrditi podacima dobijenim u uobičajenim terenskim uslovima, osim ako je drugačije opravdano.

3. Svrha kliničkih ispitivanja u terenskim uslovima je da se ispituju bezbjednost i efikasnost veterinarskog lijeka za ciljne životinje u uobičajenim uslovima uzgoja životinja i/ili kao dio dobre veterinarske prakse. Njima se dokazuje efekat veterinarskog lijeka nakon primjene kod namjeravane ciljne vrste uz predloženi režim doziranja i predložene puteve primjene. Eksperiment bi trebalo da bude osmišljen kako bi se dokazale indikacije i trebalo bi da uzimu u obzir sve kontraindikacije zavisno od vrste, dobi, pasmine i pola, uputstva za upotrebu veterinarskog lijeka, te eventualne neželjene reakcije koje može izazvati.

4. Sva veterinarska klinička ispitivanja sprovode se u skladu s detaljnim protokolom ispitivanja. Za formulacije namijenjene za upotrebu u veterinarskim kliničkim ispitivanjima u Uniji potrebno je na oznaci navesti riječi „samo za upotrebu u veterinarskim kliničkim ispitivanjima” u istaknutom i neizbrisivom obliku.

5. Osim ako je drugačije opravdano, klinička ispitivanja moraju se sprovoditi na kontrolnim životinjama (kontrolisana klinička ispitivanja). Rezultati o efikasnosti novog proizvoda

upoređuju se s onima za ciljnu životinjsku vrstu koja je primala veterinarski lijek odobren u Uniji koji ima dokazano prihvatljivi nivo efikasnosti i koji je odobren za predložene indikacije i za upotrebu na istoj ciljnoj životinjskoj vrsti, ili s placebo, ili sa životinjama koje nijesu primale nikakvo liječenje. Potrebno je izvijestiti o svim dobijenim rezultatima, bilo pozitivnim, bilo negativnim.

6. U osmišljavanju protokola, analizi i procjeni kliničkih ispitivanja upotrebljavaju se utvrđena statistička načela u skladu s relevantnim smjernicama koje objavljuje Agencija, a svaki drugačiji pristup mora se opravdati.

#### **III.a.4.B.2. Dokumentacija**

Dokumentacija o efikasnosti uključuje svu pretkliničku i kliničku dokumentaciju, bila ona povoljna, ili nepovoljna za veterinarske lijekove, kako bi se omogućila potpuna objektivna procjena odnosa koristi i rizika proizvoda.

##### **III.a.4.B.2.1. Rezultati pretkliničkih ispitivanja**

Kad god je to moguće, navode se podaci o rezultatima:

- (a) ispitivanja koja pokazuju farmakološko djelovanje;
- (b) ispitivanja koja pokazuju farmakodinamičke mehanizme koji su osnova terapijskog efekta;
- (c) ispitivanja koja pokazuju glavni farmakokinetički profil;
- (d) ispitivanja koja pokazuju bezbjednost za ciljnu životinju;
- (e) ispitivanja kojima se utvrđuje i potvrđuje doza (uključujući učestalost doziranja, trajanje liječenja i učestalost ponovnog liječenja);
- (f) ispitivanja i istraživanja rezistencije, ako je primjenjivo.

U slučaju da se tokom ispitivanja pojave neočekivani rezultati, potrebno ih je dovoljno detaljno opisati. Nadalje, u svim izvještajima o pretkliničkim ispitivanjima navode se sljedeći podaci:

- (a) sažetak;
- (b) protokol ispitivanja;
- (c) detaljni opis ciljeva, osmišljavanja i sprovođenja koji uključuje korišćene metode, aparate i materijale, podatke o vrsti, dobi, težini, polu, broju, pasmini ili soju životinja, identifikaciju životinja, doze, puteve primjene i raspored davanja proizvoda;
- (d) statistička analiza rezultata;
- (e) objektivan opis dobijenih rezultata sa zaključcima o efikasnosti i bezbjednosti veterinarskog lijeka za ciljnu životinju.

Neuključivanje bilo kojih od tih podataka mora se opravdati.

##### **III.a.4.B.2.2. Rezultati kliničkih ispitivanja**

Svaki od istraživača podnosi sve podatke na zasebnim evidencionim listićima u slučaju pojedinačnog liječenja, odnosno na zajedničkim evidencionim listićima u slučaju grupnog liječenja.

Nosilac dozvole za stavljanje u promet mora preduzeti sve potrebne mjere kako bi osigurao da se izvorni dokumenti, na kojima se baziraju dostavljeni podaci, čuvaju najmanje pet godina nakon isteka dozvole za stavljanje veterinarskog lijeka u promet.

Potrebno je pripremiti sažeti prikaz svih ispitivanja i njihovih rezultata, te u njega unijeti klinička zapažanja iz svakog pojedinog kliničkog ispitivanja, te posebno navesti sljedeće:

- (a) broj kontrolnih i ispitivanih životinja liječenih bilo pojedinačno bilo grupno, sa razvrstavanjem prema vrsti, pasmini ili soju, dobi i polu;

(b) broj životinja koje su privremeno isključene iz ispitivanja, te razloge za njihovo isključivanje;

(c) u slučaju kontrolnih životinja, potrebno je navesti:

i. da nijesu bile liječene;

ii. da su primale placebo;

iii. da su primale neki drugi veterinarski lijek koji je odobren u Uniji i koji je pokazao prihvatljivi nivo efikasnosti, te koji je odobren za predloženu indikaciju za upotrebu na istoj ciljnoj životinjskoj vrsti; ili

iv. da su primale istu aktivnu supstancu koja se ispituje u različitoj formulaciji, ili drugim putem primjene;

(d) učestalost uočenih neželjenih reakcija;

(e) zapažanja u pogledu produktivnosti životinja, ako je primjenjivo;

(f) pojedinosti o ispitivanim životinjama koje bi mogle biti izložene većoj opasnosti zbog svoje dobi, načina uzgoja ili hranjenja, ili svrhe kojoj su namijenjene, ili o životinjama čije fiziološko, ili patološko stanje zahtijeva posebnu pažnju;

(g) statističku procjenu rezultata.

Glavni istraživač mora izvući opšte zaključke o efikasnosti i bezbjednosti veterinarskog lijeka za ciljnu životinju u predloženim uslovima upotrebe, a naročito sve informacije o indikacijama i kontraindikacijama, doziranju i prosječnom trajanju liječenja i, prema potrebi, o svim uočenim međudjelovanjima sa drugim veterinarskim lijekovima, ili dodacima hrani za životinje, te o svim posebnim mjerama opreza koje se moraju preduzeti tokom liječenja i kod kliničkih znakova predoziranja, ako se uoče.

### ODJELJAK III.b

#### **ZAHTJEVI ZA IMUNOLOŠKE VETERINARSKE LJEKOVE**

Sljedeći zahtjevi primjenjuju se na imunološke veterinarske lijekove kako su definisani u članu 4. stavu 5., osim ako je drugačije određeno u odjeljku IV.

##### **III.b.1. *Dio 1.: Sažetak dokumentacije***

Vidjeti odjeljak I.

##### **III.b.2. *Dio 2.: Dokumentacija o kvalitetu (fizičko-hemijski, biološki i mikrobiološki podaci)***

###### **III.b.2.A. Opis proizvoda**

###### **III.b.2.A.1. Kvalitativni i kvantitativni sastav**

1. Kvalitativni sastav svih sastojaka imunološkog veterinarskog lijeka znači određivanje, ili opis:

(a) jedne ili više aktivnih supstanci;

(b) sastojaka adjuvansa;

(c) jednog ili više sastojaka drugih pomoćnih supstanci, nezavisno od njihove vrste, ili upotrijebljene količine, uključujući konzervanse, stabilizatore, boje, pojačivače ukusa i arome, markere itd.;

(d) pratećim rastvorima za rekonstituciju.

2. Ti se podaci iz tačke 1. dopunjuju svim relevantnim podacima koji se odnose na unutrašnje pakovanje i, prema potrebi, spoljnje pakovanje te, ako je to primjereno, njegov način zatvaranja, zajedno s pojedinostima o priboru sa kojim se imunološki veterinarski lijek koristi, ili daje i koji se isporučuje s proizvodom. Ako se taj pribor ne isporučuje zajedno s imunološkim veterinarskim lijekom, potrebno je navesti relevantne informacije o tom priboru, ako je to neophodno za procjenu proizvoda.

3. Uobičajena terminologija koju je potrebno koristiti u opisivanju sastojaka imunoloških veterinarskih lijekova, ne dovodeći u pitanje primjenu ostalih odredbi člana 8., znači:

(a) u pogledu supstanci koje se nalaze u Evropskoj farmakopeji, ili ako to nije slučaj, u farmakopeji jedne od država članica, glavni naziv iz te monografije, koji će biti obavezan za sve takve supstance, s upućivanjem na datu farmakopeju;

(b) u pogledu ostalih supstanci, međunarodni nezaštićeni naziv (INN) koji preporučuje Svjetska zdravstvena organizacija, uz koji se može navesti drugi nezaštićeni naziv ili, ako to nije moguće, tačna naučna oznaka; supstance koje nemaju međunarodni nezaštićeni naziv ni tačnu naučnu oznaku opisuju se navodeći kako su i od čega napravljeni, te se prema potrebi prilažu sve druge relevantne pojedinosti;

(c) u pogledu boja, oznaka sa koda „E”, koji im je dodijeljen na osnovu Direktive 2009/35/EZ.

4. Kako bi se za sve aktivne supstance imunoloških veterinarskih lijekova pružio kvantitativni sastav, neophodno je, kad god je to moguće, navesti broj organizama, specifičan proteinski sastav, masu, broj međunarodnih jedinica (IU), ili jedinica biološke aktivnosti, ili po jedinici doze, ili po jedinici volumena, a u pogledu adjuvansa i sastojaka pomoćnih supstanci, masu ili volumen svakog od njih, vodeći računa o pojedinostima iz dijela II.b.2.B.

5. Ako je definisana međunarodna jedinica biološke aktivnosti, potrebno ju je koristiti.

6. Jedinice biološke aktivnosti za koje nema objavljenih podataka izražavaju se tako da se osigura nedvosmislenost informacija o aktivnosti sastojaka, npr., navodeći količinu kako je određena ispitivanjem titracije, ili potencije konačnog proizvoda.

7. Sastav se navodi u obliku minimalnih količina i, prema potrebi, uključuje maksimalne količine.

### III.b.2.A.2. Razvoj proizvoda

1. Potrebno je pružiti objašnjenje za, ali ne ograničavajući se na:

(a) izbor sastava i izbor sastojaka, posebno u vezi s njihovim namjeravanim funkcijama i koncentracijama;

(b) uključivanje konzervansa u sastav mora biti opravdano;

(c) unutrašnje pakovanje i prikladnost kontejnera i njegovog sistema zatvaranja koji se upotrebljava za čuvanje i upotrebu gotovog proizvoda. Podnosi se ispitivanje međudjelovanja između gotovog proizvoda i primarne ambalaže kad god se rizik takvog međudjelovanja smatra mogućim, posebno kad je riječ o injekcionim preparatima;

(d) moguće dalje pakovanje, spoljnje pakovanje, prema potrebi;

(e) predložene veličine pakovanja u pogledu predloženog puta primjene, doziranja i ciljne vrste;

(f) dotrajalost u formulaciji kako bi se zagarantovalo minimalno djelovanje/udio antigena na kraju roka trajanja sa obrazloženjem;

(g) odabir proizvodnog procesa aktivne supstance i gotovog proizvoda;

(h) razmatraju se razlike među proizvodnim procesima koji se upotrebljavaju za proizvodnju serija koje su primijenjene u kliničkim ispitivanjima i procesa koji je opisan u zahtjevu za izdavanje dozvole za stavljanje u promet;

(i) ako se preporučuje upotreba pratećeg ispitivanja sa gotovim proizvodom (npr. dijagnostički test), navode se relevantne informacije o ispitivanju.

2. Uz to objašnjenje prilažu se naučni podaci o razvoju proizvoda.

### III.b.2.B. Opis metode proizvodnje

1. Opis metode proizvodnje koji se u skladu s članom 8. prilaže zahtjevu za izdavanje dozvole za stavljanje u promet mora biti sastavljen tako da pruža zadovoljavajući opis prirode korišćenih postupaka, uključujući identifikaciju ključnih faza proizvodnog procesa.

2. Opis procesa proizvodnje uključuje barem:

(a) razne faze proizvodnje (uključujući proizvodnju antigena i postupke purifikacije) sa priloženim dijagramom toka procesa, tako da se može procijeniti mogućnost ponavljanja proizvodnog postupka te rizici od štetnih efekata na gotove proizvode, poput mikrobiološke kontaminacije;

(b) u slučaju neprekinute proizvodnje, sve pojedinosti o preduzetim mjerama predostrožnosti radi obezbjeđivanja homogenosti i konzistencije svake serije gotovog proizvoda. Navode se informacije o tome kako se definiše serija i o predloženim komercijalnim veličinama serije;

(c) popis svih supstanci i odgovarajućih faza u kojima se koriste, uključujući one koje se tokom proizvodnje ne mogu povratiti;

(d) pojedinosti o mješavinama, sa kvantitativnim podacima o svim korišćenim supstancema, uključujući primjer reprezentativne proizvodne serije;

(e) popis kontrola tokom proizvodnje, uključujući fazu proizvodnje u kojoj se sprovode;

(f) za sterilne proizvode, ako se koriste uslovi sterilizacije koji nijesu u farmakopeji, pojedinosti o sterilizacionim procesima i/ili aseptičnim postupcima koji se u tu svrhu koriste.

3. Potrebno je opisati, dokumentovati i dostaviti rezultate validacije svih metoda kontrole koje se upotrebljavaju u proizvodnom procesu, osim ako je drugačije opravdano. Potrebno je dokazati validaciju ključnih faza proizvodnog procesa i validaciju proizvodnog procesa kao cjeline, uz navođenje rezultata tri uzastopne serije koje su proizvedene primjenom opisane metode.

### III.b.2.C. Proizvodnja i kontrola polaznih materijala

1. Za potrebe ovog dijela „polazni materijali” znače sva jedinjenja korišćena u proizvodnji imunološkog veterinarskog lijeka.

2. Komercijalno dostupni gotovi sistemi adjuvansa s oznakom robne marke, te mediji za uzgoj koji se upotrebljavaju za proizvodnju aktivne supstance koji se sastoje od više jedinjenja smatraju se jednim polaznim materijalom. Ipak, potrebno je dostaviti kvalitativni i kvantitativni sastav ako nadležna tijela smatraju da je ta informacija relevantna za kvalitet gotovog proizvoda i eventualne rizike koje bi on mogao predstavljati.

3. Ako se za pripremu tih medija za uzgoj, ili sistema adjuvansa upotrebljavaju materijali životinjskog porijekla, potrebno je navesti životinjsku vrstu i tkivo koje je upotrijebljeno, te je potrebno dokazati usklađenost sa relevantnim monografijama, uključujući opšte monografije i opšta poglavlja Evropske farmakopeje.

4. Podnosilac zahtjeva dostavlja dokumentaciju kojom dokazuje da polazni materijali, uključujući sojeve vakcina, ćelijske sojeve, serije seruma i ostale materijale životinjskog porijekla koji mogu prenositi TSE, i proizvodnja veterinarskog lijeka ispunjavaju zahtjeve iz Uputstava za smjernice o umanjenju rizika prenosa uzročnika životinjske spongiformne encefalopatije putem lijekova i veterinarskih lijekova, kao i zahtjeve iz odgovarajuće monografije Evropske farmakopeje. Da bi se dokazala usklađenost, mogu se koristiti potvrde o

prikladnosti koje izdaje Evropska direktorat za kvalitet lijekova i zdravstvenu zaštitu, uz upućivanje na odgovarajuću monografiju Evropske farmakopeje.

5. Dokumentacija obuhvata specifikacije, informacije o ispitivanjima koja je potrebno sprovesti radi kontrole kvaliteta svih serija polaznih materijala i rezultate za jednu seriju za sva korišćena jedinjenja, te se dostavlja u skladu sa zahtjevima ovog dijela.

6. Kako bi se dokazala usklađenost sa utvrđenim specifikacijama, prilažu se potvrde o analizi za polazne materijale.

7. Boje u svim slučajevima moraju zadovoljavati zahtjeve Direktive 2009/35/EZ;

8. Upotreba antibiotika tokom proizvodnje i uključivanje konzervansa u sastav mora biti opravdano i u skladu s Evropskom farmakopejom.

9. Za nove pomoćne supstance, to jest pomoćne supstance koje se prvi put u Uniji koriste u veterinarskom lijeku, ili novim putem primjene, potrebno je obezbijediti pojedinosti o proizvodnji, karakterizaciju i kontrole, s upućivanjima na njihove bezbjednosne podatke, i kliničke i prekliničke. Za boje se izjave o usklađenosti iz dijela II.2.C2 tačaka 3. i 4. smatraju dovoljnim.

### **III.b.2.C.1. Polazni materijali navedeni u farmakopejama**

1. Monografije Evropske farmakopeje primjenjuju se na sve polazne materijale koji se u njima pojavljuju, osim ako se navede odgovarajuće obrazloženje.

2. U odnosu na ostale supstance, svaka država članica može zahtijevati da se u slučaju proizvoda koji se proizvode na njenom državnom području poštuje njena sopstvena nacionalna farmakopeja.

3. Umjesto opisa analitičkih metoda može se navesti detaljno upućivanje na datu farmakopeju.

4. U zahtjevu za izdavanje dozvole za stavljanje u promet navode se rutinska ispitivanja koja se sprovode na svakoj seriji polaznih materijala. Ako se koriste ispitivanja koja nijesu navedena u farmakopeji, potrebno je dostaviti dokaz da polazni materijali ispunjavaju zahtjeve te farmakopeje u pogledu kvaliteta.

5. U slučajevima kada bi specifikacija, ili druge odredbe iz monografije Evropske farmakopeje, ili iz farmakopeje jedne od država članica mogle biti nedovoljne da se obezbijedi kvalitet supstance, nadležna tijela mogu od podnosioca zahtjeva za izdavanje dozvole za stavljanje u promet zatražiti primjerenije specifikacije. Navodna nedovoljnost prijavljuje se tijelima koja su odgovorna za datu farmakopeju.

### **III.b.2.C.2. Polazni materijali koji nijesu navedeni u farmakopeji**

#### **III.b.2.C.2.1. Polazni materijali biološkog porijekla**

1. Opis se dostavlja u obliku monografije.

2. Proizvodnja vakcina zasniva se na sistemu serija sojeva vakcina i na utvrđenim ćelijskim sojevima, kad god je to moguće. Za proizvodnju imunoloških veterinarskih lijekova koji se sastoje od seruma potrebno je navesti porijeklo, opšte zdravstveno i imunološko stanje proizvodnih životinja, te koristiti definisane skupove izvornih materijala.

3. Potrebno je opisati i dokumentovati porijeklo, uključujući geografsku regiju, te istorija polaznih materijala.

4. U slučaju genetski izmijenjenih polaznih materijala ta informacija mora da sadrži i podatke kao što su opis polaznih ćelija, ili sojeva, konstrukcija ekspresionog vektora (naziv, porijeklo, funkcija replikona, stimulator promotera i drugi regulacioni elementi), kontrola sekvence efikasno umetnute DNK ili RNK, oligonukleotidna sekvenca plazmidnog vektora u ćelijama, plazmid upotrijebljen za kotransfekciju, dodat, i ili izbrisani geni, biološka svojstva konačnog konstrukta i izraženih gena, broj kopija i genetska stabilnost.

5. U slučaju veterinarskih lijekova koji sadrže, ili koji se sastoje od genetski modificiranih organizama (GMO), uz dio zahtjeva o kvalitetu potrebno je priložiti dokumente koji su obavezni u skladu s Direktivom 2001/18/EZ.

6. Kod sojeva vakcina, uključujući ćelijske sojeve i sirovi serum za proizvodnju antiseruma, ispituje se identitet i dokazuje se odsutnost stranih agensa u skladu s Evropskom farmakopejom.

7. Potrebno je dostaviti informacije o svim supstancama biološkog porijekla koje se koriste u svim fazama proizvodnog postupka. Te informacije uključuju:

(a) pojedinosti o porijeklu materijala;

(b) pojedinosti o svakom primijenjenom postupku prerade, purifikacije i inaktivacije, te podatke o validaciji tih procesa i kontrolama tokom proizvodnje;

(c) pojedinosti o svim ispitivanjima koja su u svrhu utvrđivanja kontaminacije sprovedena na svakoj seriji supstance.

8. Ako se utvrdi, ili posumnja na prisutnost nepoželjnih agensa, taj se materijal odbacuje, ili obrađuje validiranim tretmanom kako bi se smanjio rizik od prisutnosti. Ako se utvrdi, ili posumnja na prisutnost nakon tretmana, taj se materijal koristi samo ako se daljom preradom proizvoda obezbjeđuje njihova eliminacija i/ili inaktivacija; potrebno je dokazati eliminaciju i/ili inaktivaciju takvih stranih supstanci.

9. Ako se koriste ćelijski sojevi, potrebno je pokazati da su svojstva ćelije ostala nepromijenjena sve do najvišeg nivoa prolaza koji se koristi za proizvodnju.

10. Za žive atenuirane vakcine dostavlja se potvrda o stabilnosti svojstava atenuacije soja vakcine. Osim ako je sa atenuacijom povezano neko specifično svojstvo (npr. genetski marker, termalna stabilnost), to se obično postiže odsustvom povratka virulencije kod ciljane životinjske vrste.

11. Kada je to potrebno, moraju se dostaviti uzorci biološkog polaznog materijala, ili reagensa korišćenih u postupcima ispitivanja kako bi nadležno tijelo moglo organizovati sprovođenje kontrolnih ispitivanja.

#### **III.b.2.C.2.2. Polazni materijali koji nijesu biološkog porijekla**

Opis se dostavlja u obliku monografije koja sadrži sljedeće elemente:

(a) uz naziv polaznog materijala koji ispunjava zahtjeve iz dijela III.b.2.A.1. tačke 3. navode se svi trgovački, ili naučni sinonimi;

(b) opis polaznog materijala napisan u skladu s načinom opisa supstance u Evropskoj farmakopeji;

(c) funkcija polaznog materijala;

(d) načini identifikacije;

(e) navode se sve posebne mjere opreza koje mogu biti potrebne tokom čuvanja polaznog materijala te, prema potrebi, njegov rok trajanja.

#### **III.b.2.D. Kontrolna ispitivanja tokom proizvodnog procesa**

1. Dokumentacija sadrži podatke o kontrolnim ispitivanjima, koja se sprovode u međufazama proizvodnje radi provjere dosljednosti proizvodnog procesa i konačnog proizvoda. Određuju se specifikacije za svako kontrolno ispitivanje, te se opisuju analitičke metode. Navodi se validacija kontrolnih ispitivanja za parametre koji se smatraju najvažnijim za proizvodni proces, osim ako je drugačije opravdano.

2. U slučaju inaktiviranih, ili detoksifikovanih vakcina inaktivacija, ili detoksikacija moraju se provjeravati tokom svakog proizvodnog ciklusa, i to što prije nakon okončanja procesa inaktivacije, ili detoksikacije, te nakon neutralizacije, ako do nje dolazi, no prije sljedeće faze proizvodnje.

3. U skladu sa odredbama Direktive 2010/63/EU i Evropskom konvencijom o zaštiti kičmenjaka koji se koriste u eksperimentalne i druge naučne svrhe, ispitivanja se sprovode postupcima za koje je potreban najmanji broj životinja i koji uzrokuju najmanje bola, patnje, stresa, ili trajnih oštećenja. Ako je moguće, zamjensko ispitivanje *in vitro* upotrebljava se kada se njime mogu zamijeniti životinje, ili upotrijebiti manji broj životinja, ili umanjiti patnja.

#### III.b.2.E. Kontrolna ispitivanja gotovog proizvoda

1. Kod svih ispitivanja načini analize gotovog proizvoda moraju biti opisani dovoljno detaljno da bi se omogućila procjena kvaliteta.

2. Ako se, u slučaju da postoje odgovarajuće monografije, primjenjuju postupci ispitivanja i granične vrijednosti koji su drugačiji od onih navedenih u monografijama Evropske farmakopeje ili, ako tamo nijesu navedeni, u nacionalnoj farmakopeji jedne od država članica, dostavlja se dokaz da bi gotovi proizvod, da se ispituje u skladu s tim monografijama, ispunjavao zahtjeve u pogledu kvaliteta koje ta farmakopeja propisuje za taj farmaceutski oblik. U zahtjevu za izdavanje dozvole za stavljanje u promet navode se ispitivanja koja se sprovode na reprezentativnim uzorcima svake serije gotovog proizvoda. Navodi se učestalost ispitivanja koja se sprovode na konačnoj količini vakcina umjesto na njenoj seriji, ili serijama. Granične vrijednosti za puštanje u promet naznačavaju se uz obrazloženje. Navodi se validacija kontrolnih ispitivanja koja se sprovode na gotovom proizvodu.

3. Navode se podaci o određivanju i zamjeni referentnih materijala. Ako se upotrebljavalo više referentnih normi, navodi se istorija kvalifikacija u kojoj je opisan odnos među različitim primijenjenim normama.

4. Ako je dostupan, upotrebljava se hemijski i biološki referentni materijal Evropske farmakopeje. Ako se upotrebljavaju ostali referentni preparati i standardi, moraju se detaljno identifikovati i opisati.

5. U skladu sa odredbama Direktive 2010/63/EU i Evropskom konvencijom o zaštiti kičmenjaka koji se koriste u eksperimentalne i druge naučne svrhe, ispitivanja se sprovode postupcima za koje je potreban najmanji broj životinja i koji uzrokuju najmanje bola, patnje, stresa, ili trajnih oštećenja. Ako je moguće, zamjensko ispitivanje *in vitro* upotrebljava se kada se njime mogu zamijeniti životinje ili upotrijebiti manji broj životinja, ili umanjiti patnja.

#### 6. Opšta svojstva gotovog proizvoda

Ispitivanja opštih svojstava moraju se, kad god je to primjenjivo, odnositi na izgled i na fizička, ili hemijska ispitivanja, kao što su provodljivost, pH, viskoznost itd. Za svako od tih svojstava podnosilac zahtjeva mora navesti specifikacije i odgovarajuće granice prihvatljivosti.

#### 7. Identifikacija aktivnih supstanci

Ako je potrebno, sprovodi se posebno ispitivanje identifikacije. Prema potrebi, ispitivanje identifikacije može se kombinovati sa ispitivanjem titra, ili potencije serije.

#### 8. Titar, ili potencija serije

Za svaku seriju se utvrđuje količina aktivne supstance kako bi se pokazalo da svaka serija ima odgovarajuću potenciju, ili titar da bi se obezbijedila njena bezbjednost i efikasnost.

#### 9. Identifikacija i analiza adjuvansa

Na gotovom proizvodu se provjerava količina i vrsta adjuvansa i njegovih sastojaka, osim ako je drugačije opravdano.

#### 10. Identifikacija i analiza komponenti pomoćnih supstanci

Ako je neophodno, za pomoćne supstance potrebno je sprovesti barem ispitivanje identifikacije.



Za konzervanse se obavezno mora sprovesti ispitivanje gornje i donje granice. Za sve druge komponente pomoćnih supstanci koje bi mogle izazvati neželjene reakcije obavezno se mora sprovesti ispitivanje gornje granice.

#### 11. Ispitivanje sterilnosti i čistoće

Potrebno je dokazati nepresutnost stranih agensa (bakterije, mikoplazme, gljivice i bakterijski endotoksini, prema potrebi) za proizvode za parenteralnu primjenu u skladu sa Evropskom farmakopejom. Za netekuće proizvode koji nijesu za parenteralnu primjenu može biti prihvatljiva usklađenost sa najvećom granicom biološkog opterećenja umjesto ispitivanja sterilnosti, ako je na odgovarajući način opravdana.

Sprovođe se primjerena ispitivanja za dokazivanje odsutnosti kontaminacije stranim agensima, ili drugim supstancama, u skladu sa prirodom imunološkog veterinarskog lijeka, načinom i uslovima proizvodnje. Primjenjuje se pristup za dokazivanje odsutnosti stranih agensa na osnovu rizika kako je opisano u Evropskoj farmakopeji.

#### 12. Rezidualna vlaga

U svakoj se seriji liofilizovanog proizvoda ispituje rezidualna vlaga.

#### 13. Obim punjenja

Potrebno je sprovesti odgovarajuća ispitivanja za određivanje ispravnog obima punjenja.

### III.b.2.F. Ujednačenost među serijama

Kako bi se obezbijedilo da je kvalitet proizvoda ujednačen među serijama i dokazala usklađenost sa specifikacijama, potrebno je sastaviti potpuni protokol tri uzastopne serije reprezentativnih za rutinsku proizvodnju sa rezultatima svih ispitivanja koja se sprovode tokom proizvodnje, kao i na gotovom proizvodu. Podatke o ujednačenosti dobijene iz kombinovanih proizvoda moguće je koristiti za derivate proizvoda koji sadrže jednu, ili više istih komponenti.

### III.b.2.G. Ispitivanja stabilnosti

1. Ispitivanja stabilnosti obuhvataju stabilnost aktivne supstance i gotovog proizvoda, uključujući rastvore, prema potrebi.

2. Potrebno je predati opis sprovedenih ispitivanja kojima se potkrepljuju rok važenja, preporučeni uslovi čuvanja i specifikacije na kraju roka važenja koje su predložene za aktivnu supstancu i gotovi proizvod. Ta se ispitivanja uvijek izvode kao studije u stvarnom vremenu.

Ako se čuvaju međuproizvodi dobijeni u raznim fazama proizvodnog procesa, predviđeni uslovi i trajanje čuvanja obrazlažu se na odgovarajući način na osnovu dostupnih podataka o stabilnosti.

3. Ispitivanja stabilnosti gotovog proizvoda sprovode se na barem tri reprezentativne serije proizvedene u skladu sa opisanim postupkom proizvodnje i na proizvodima koji su sačuvani u konačnom kontejneru; ta ispitivanja uključuju ispitivanja biološke i fizičko-hemijske stabilnosti gotovog proizvoda u pravilnim vremenskim razmacima do tri mjeseca nakon navedenog kraja roka važenja.

4. Zaključci sadrže rezultate analiza koji opravdavaju predloženi rok trajanja u svim predloženim uslovima čuvanja. Rezultati dobijeni ispitivanjem stabilnosti uzimaju se u obzir pri definisanju odgovarajuće formulacije i specifikacija za puštanje u promet kako bi se obezbijedila usklađenost proizvoda sa navedenim rokom važenja.

5. U slučaju proizvoda koji se koriste u hrani za životinje, prema potrebi daju se i informacije o roku važenja proizvoda pri različitim fazama miješanja, kada se miješa u skladu sa preporučenim uputstvima.

6. Ako je za gotovi proizvod prije primjene potrebna rekonstitucija, ili se daje u vodi za piće, potrebno je priložiti pojedinosti o predloženom roku važenja za proizvod koji je rekonstituiran

u skladu sa preporukama. Podnose se i podaci koji potkrepljuju predloženi rok trajanja za rekonstituirani proizvod.

7. Podatke o stabilnosti dobijene iz kombinovanih proizvoda moguće je koristiti uz odgovarajuće obrazloženje za derivate proizvoda koji sadrže jednu, ili više istih komponenti.

8. U slučaju kontejnera s višestrukim dozama prema potrebi se dostavljaju podaci o stabilnosti kako bi se opravdao rok trajanja proizvoda nakon zatvaranja, te se definišu specifikacije roka važenja za tok upotrebe.

9. Potrebno je dokazati efikasnost bilo kojeg sistema konzerviranja.

10. Mogu biti dovoljne informacije o efikasnosti konzervansa u drugim sličnim imunološkim veterinarskim lijekovima istog proizvođača.

11. Ako se aktivne supstance čuvaju, predviđeni uslovi i trajanje čuvanja definišu se na osnovu podataka o stabilnosti. Ti se podaci mogu dobiti ispitivanjem samih aktivnih supstanci, ili odgovarajućim ispitivanjem gotovog proizvoda.

### III.b.2.H. Ostale informacije

U dokumentaciju mogu biti uključene informacije koje se odnose na kvalitet imunološkog veterinarskog lijeka koje nijesu obuhvaćene ovim odjeljkom.

### III.b.3. Dio 3.: Dokumentacija o bezbjednosti (ispitivanja bezbjednosti i ispitivanja narezidue)

#### III.b.3.A. Opšti zahtjevi

1. Dokumentacija o bezbjednosti mora biti prikladna za procjenu:

(a) bezbjednosti imunološkog veterinarskog lijeka kada se primjenjuje na ciljnu vrstu i svih nepoželjnih efekata do kojih može doći u predloženim uslovima upotrebe; ti se nepoželjni efekti procjenjuju u odnosu na potencijalnu korist od proizvoda;

(b) za ljude potencijalno štetnih efekata rezidua veterinarskog lijeka, ili supstance u prehrambenim proizvodima dobijenim od tretiranih životinja;

(c) potencijalnih rizika koji mogu poticati od izlaganja ljudi veterinarskom lijeku, npr., tokom njegovog davanja životinji;

(d) potencijalnih rizika za životnu sredinu koji proizlaze iz upotrebe veterinarskog lijeka.

#### ▼M2

2. Pretklinička ispitivanja bezbjednosti sprovode se u skladu sa zahtjevima dobre laboratorijske prakse.

Ispitivanja u kojima se ne primjenjuje dobra laboratorijska praksa mogu se prihvatiti za ispitivanja na neciljnim životinjskim vrstama i ispitivanja u kojima se procjenjuju imunološka, biološka, ili genetska svojstva sojeva vakcine u prikladno kontrolisanim uslovima. Ostala odstupanja moraju se obrazložiti.

#### ▼M1

3. Sva ispitivanja bezbjednosti sprovode se u skladu s potpuno razmotrenim detaljnim protokolom koji se prije početka ispitivanja bilježi pisanim putem. Dobrobit eksperimentalnih životinja podvrgava se veterinarskom nadzoru i u potpunosti se uzima u obzir tokom izrade bilo kojeg protokola ispitivanja i tokom sprovođenja ispitivanja.

4. Moraju postojati pisani, unaprijed utvrđeni sistemski postupci za organizaciju i izvođenje ispitivanja, prikupljanje podataka, dokumentovanje i provjeru ispitivanja bezbjednosti.

5. Klinička ispitivanja (terenska ispitivanja) sprovode se u skladu sa uspostavljenim načelima dobre kliničke prakse. Odstupanja se moraju obrazložiti.

6. Ispitivanja bezbjednosti moraju biti u skladu sa relevantnim zahtjevima Evropske farmakopeje. Odstupanja se moraju obrazložiti.

7. Ispitivanja bezbjednosti sprovode se na ciljnim vrstama životinja. Doza koja treba da se koristi je količina proizvoda koji se preporučuje za upotrebu, a serija koja se koristi za ispitivanje bezbjednosti uzima se iz serije, ili serija koje se proizvode u skladu s postupkom proizvodnje opisanim u dijelu 2. zahtjeva.

8. Za laboratorijska ispitivanja opisana u odjeljcima B.1, B.2 i B.3 doza veterinarskog lijeka mora da sadrži maksimalni titar, sadržaj antigena, ili potenciju. Ako je to neophodno, koncentracija antigena može se prilagoditi kako bi se postigla tražena doza.

9. Bezbjednost imunološkog veterinarskog lijeka dokazuje se za svaku kategoriju ciljnih životinjskih vrsta za koje je preporučena njegova upotreba, za svaki preporučeni put i način primjene, te upotrebom predloženog rasporeda primjene. Može se upotrijebiti scenario najgoreg slučaja za put i način primjene, ako je to naučno opravdano.

10. Za imunološke veterinarske lijekove koji se sastoje od živih organizama primjenjuju se posebni zahtjevi iz odjeljka B.6.

11. Podaci i dokumenti koji se prilažu uz zahtjev za izdavanje dozvole za stavljanje u promet dostavljaju se u skladu sa zahtjevima za pretklinička ispitivanja i klinička ispitivanja iz dijela III.b.4.B tačke 4. i dijela III.b.4.C tačke 3.

### **III.b.3.B. Pretklinička ispitivanja**

#### **1. Bezbjednost primjene jedne doze**

Imunološki veterinarski lijek primjenjuje se u preporučenoj dozi i prema svakom preporučenom putu i metodi primjene na životinjama svake vrste i relevantne kategorije (npr., minimalna dob, gravidne životinje, kako je prikladno) kojima je namijenjen za upotrebu.

Životinje se svakodnevno posmatraju i pregledaju na znakove sistemskih i lokalnih reakcija sve dok se reakcije više ne mogu očekivati, ali u svim slučajevima barem 14 dana nakon primjene. Ako je to primjereno, te studije uključuju detaljne postmortalne makroskopske i mikroskopske preglede mjesta ubrizgavanja. Zapisuju se i drugi objektivni kriterijumi procjene, poput rektalne temperature i mjerenja proizvodnosti.

Ova studija može biti dio studije ponovljene doze koja se zahtijeva na osnovu tačke 3., ili se može izostaviti ako nalazi studije primjene prekomjerne doze koja se zahtijeva na osnovu tačke 2. nijesu pokazali nikakve bitne znakove sistemske, ili lokalne reakcije. Ako je izostavljena, sistemske, ili lokalne reakcije iz studije primjene prekomjerne doze uzimaju se kao osnova za opis bezbjednosti lijeka u sažetku karakteristika lijeka.

#### **2. Bezbjednost primjene prekomjerne doze**

Ispitivanje na prekomjerno doziranje obavlja se samo na živim imunološkim veterinarskim lijekovima.

Prekomjerno doziranje imunološkog veterinarskog lijeka, koje obično obuhvata 10 doza, primjenjuje se svakim od preporučenih puteva i načina primjene na životinjama koje su najosjetljivija kategorija ciljne vrste životinja, osim ako je opravdana selekcija najosjetljivijeg među nekoliko sličnih puteva primjene. U slučaju imunoloških veterinarskih lijekovakoji se daju injekcijom, doze, te putevi i načini primjene biraju se na način da se u obzir uzima maksimalni volumen koji se može primijeniti kao jedna injekcija.

Životinje se svakodnevno posmatraju i pregledaju barem 14 dana nakon primjene na znakove sistemskih i lokalnih reakcija. Zapisuju se i drugi kriterijumi procjene, poput rektalne temperature i mjerenja proizvodnosti.

Ako je to primjereno, te studije uključuju detaljne postmortalne makroskopske i mikroskopske preglede mjesta ubrizgavanja, ako to nije obavljeno na osnovu tačke 1.

### 3. Bezbjednost ponovljene primjene jedne doze

U slučaju imunoloških veterinarskih lijekova koje je potrebno primijeniti više od jednom kao dio osnovnog programa primjene, potrebna je studija ponovljene primjene jedne doze, kako bi se otkrili svi štetni efekti koji su rezultat takve primjene.

Ta se pretraga sprovodi na najosjetljivijim kategorijama ciljnih vrsta životinja (poput određenih pasmina, starosnih grupa) korišćenjem svakog preporučenog puta i načina primjene.

Broj primjena ne smije biti manji od maksimalnog preporučenog broja; za vakcine se uzima u obzir broj primjena za primarnu vakcinaciju i prva naknadna vakcinacija.

Vrijeme između primjena može biti kraće od vremena navedenog u sažetku karakteristika lijeka. Odabrano vrijeme potrebno je obrazložiti u pogledu predloženih uslova upotrebe.

Životinje se svakodnevno posmatraju i pregledaju barem 14 dana nakon posljednje primjene na znakove sistemskih i lokalnih reakcija. Zapisuju se i drugi objektivni kriterijumi procjene, poput rektalne temperature i mjerenja proizvodnosti.

### 4. Ispitivanje reproduktivne funkcije

Ispitivanje reproduktivne funkcije uzima se u obzir kada je imunološki veterinarski proizvod namijenjen za upotrebu, ili kada se može upotrijebiti kod gravidnih životinja, ili ptica nosilja i kada podaci ukazuju na to da polazni materijal iz kojeg je proizvod potekao može predstavljati potencijalni faktor rizika.

Reproduktivna funkcija mužjaka, te negravidnih i gravidnih ženki istražuje se na osnovu preporučene doze i najosjetljivijeg puta i načina primjene.

Za imunološke veterinarske lijekove koji se preporučuju za upotrebu kod gravidnih životinja sprovodi se ispitivanje reproduktivne funkcije radi razmatranja bezbjednosti primjene tokom cijelog perioda gestacije, ili tokom određenog perioda gestacije uzimajući u obzir predviđenu primjenu proizvoda.

Razdoblje promatranja produžuje se do porođaja, kako bi se ispitali mogući štetni efekti na potomstvo, uključujući teratogene i abortivne efekte.

Te studije mogu činiti dio ispitivanja bezbjednosti opisanih u tačkama 1., 2., 3., ili terenskih ispitivanja predviđenih odjeljkom III.b.3.C.

### 5. Pregled imunoloških funkcija

Ako imunološki veterinarski lijek može nepoželjno uticati na imunološki odgovor vakcinisane životinje, ili njenog potomstva, sprovode se prikladna ispitivanja imunološke funkcije.

### 6. Posebni zahtjevi za žive vakcine

#### 1. Prenošenje soja vakcine

Prenošenje soja vakcine sa vakcinisanih na nevakcinisane ciljne životinje istražuje se upotrebom preporučenih puteva primjene koji najvjerovatnije mogu završiti prenošenjem soja vakcine. Osim toga, može biti potrebno istražiti prenošenje na neciljne životinjske vrste koje bi mogle biti vrlo podložne živom soju vakcine. Navode se procjena broja prenošenja sa životinje na životinju do kojeg će vjerovatno doći u uobičajenim uslovima upotrebe i potencijalne posljedice.

#### 2. Širenje u tijelu vakcinisane životinje

Izmet, mokraću, mlijeko, jaja, izlučevine iz usta i nosa, te druge izlučevine potrebno je ispitati na prisutnost organizma, ako je to prikladno. Osim toga, moguća je potreba za sprovođenjem studija o širenju soja vakcine u tijelu, uz posvećivanje posebne pažnje na predilekciona mjesta za umnožavanje organizma. U slučaju živih vakcina za zoonoze u smislu Direktive 2003/99/EZ

Evropskog parlamenta i Savjeta koja će se primijeniti na životinje koje se koriste za proizvodnju hrane, pri sprovođenju tih studija posebno se uzima u obzir postojanost organizma na mjestu uboda.

### 3. Povećanje virulencije

Povećanje ili povratak virulencije istražuje se na osnovu matičnog soja vakcine. Ako matični soj vakcine nije dostupan u dovoljnoj količini, tada se istražuje soj vakcine s najnižim prolazom korišćen za proizvodnju. Potrebno je opravdati upotrebu druge mogućnosti prolaza. Inicijalno se vakcinacija sprovodi putem i načinom primjene za koji je najvjerovatnije da će dovesti do povećanja virulencije indikativnog za povratak na virulenciju. Serijski prolazi u ciljnim se životinjama odvijaju kroz pet grupa životinja, osim ako se opravda upotreba više prolaza, ili ako organizam iz ispitivane životinje iščezne ranije. Ako se organizam ne uspije primjereno umnožiti, na ciljnoj vrsti sprovodi se koliko je god moguće više prolaza.

### 4. Biološka svojstva vakcinalnog soja

Moguća je potreba za drugim ispitivanjima kojima bi se na najprecizniji mogući način odredila intrinzična biološka svojstva vakcinalnog soja (npr. neurotropizam).

Za vakcine koje sadrže žive genetski modifikovane organizme, ako je proizvod stranog gena ugrađen u soj kao gradivni protein, potrebno je razmotriti rizik od promjene tropizma, ili virulencije soja i, prema potrebi, sprovesti posebna ispitivanja.

### 5. Rekombinacija ili genomska preraspodjela sojeva

Procjenjuje se vjerovatnost rekombinacije, ili genomske preraspodjele s terenskim, ili drugim sojevima i razmatraju se posljedice tih procesa.

### 7. Bezbjednost korisnika

Ovaj odjeljak uključuje raspravu o efektima koji su ustanovljeni u djelovima od III.b.3.A. do III.b.3.B., koji te efekte povezuju s vrstom i trajanjem izlaganja ljudi proizvodu, radi formulisanja primjerenih upozorenja za korisnike i ostalih mjera upravljanja rizikom.

Bezbjednost korisnika razmatra se u skladu s relevantnim smjernicama koje objavljuje Agencija.

### 8. Međudjelovanja

Ako u sažetku karakteristika lijeka postoji izjava o podudarnosti sa ostalim veterinarskim lijekovima, potrebno je istražiti bezbjednost spoja. Opisuju se i sva druga poznata međudjelovanja sa veterinarskim lijekovima.

#### III.b.3.C. **Klinička ispitivanja**

Osim ako je drugačije opravdano, rezultati pretkliničkih ispitivanja treba da budu dopunjeni podacima iz kliničkih ispitivanja, upotrebom serija koje su reprezentativne za postupak proizvodnje opisan u zahtjevu za izdavanje dozvole za stavljanje u promet. U istim kliničkim ispitivanjima mogu biti istraženi i bezbjednost i efikasnost.

#### III.b.3.D. **Procjena rizika za životnu sredinu**

1. Procjena rizika za životnu sredinu sprovodi se radi procjene mogućih štetnih efekata koje upotreba veterinarskog lijeka može uzrokovati za životnu sredinu i radi utvrđivanja rizika od takvih efekata. U procjeni se navode i sve mjere opreza koje mogu biti potrebne za smanjenje tog rizika.

2. Ta procjena sastoji se od dvije faze. Prva faza procjene obavlja se uvijek. Pojednosti o procjeni pružaju se u skladu sa smjernicama koje objavljuje Agencija. U njoj se navodi potencijalno izlaganje životne sredine proizvodu i nivo rizika povezanog sa svakim takvim izlaganjem uzimajući u obzir posebno sljedeće stavke:

- (a) ciljne životinjske vrste i predloženi način upotrebe;
- (b) put i način primjene proizvoda, a posebno količinu u kojoj bi proizvod mogao direktno ući u ekosistem.
- (c) moguće izlučivanje ili lučenje proizvoda i njegovih aktivnih supstanci u životnu sredinu okoliš preko liječenih životinja, postojanost u tim izlučevinama;
- (d) odlaganje neupotrijebljenih, ili otpadnih proizvoda.

3. U slučaju živih vakcinalnih sojeva koji mogu biti zoonotske prirode procjenjuje se rizik za ljude.

4. Ako zaključci iz prve faze ukazuju na mogući značajan rizik proizvoda za životnu sredinu, podnosilac zahtjeva nastavlja s drugom fazom i procjenjuje potencijalne rizike koje bi veterinarski lijek mogao predstavljati za životnu sredinu. Prema potrebi sprovode se dodatna ispitivanja o uticaju proizvoda (zemlja, voda, vazduh, vodeni sistemi i organizmi koji ne pripadaju ciljnoj grupi).

5. Za vakcine na bazi DNK posebno je pitanje bezbjednosti mogući rizik od migracije DNK na polno tkivo i potencijalni prenos DNK u zametne ćelije vakcinisanih ženki i mužjaka, te potencijalni prenos na potomstvo. Podnosilac zahtjeva procjenjuje i objašnjava moguće rizike koje bi takvi imunološki veterinarski lijekovi mogli predstavljati za ljudsko zdravlje i životnu sredinu (uključujući biljke i životinje). Ako se identifikuju mogući rizici, sprovode se istraživanja efekta vakcina zavisno od njegove upotrebe za kućne ljubimce, ili životinje koje se upotrebljavaju za proizvodnju hrane kako bi se dobile informacije o njima.

#### **III.b.3.E. Procjena potrebna za veterinarske lijekove koji sadrže genetski modifikovane organizme, ili se od njih sastoje**

1. U slučaju veterinarskih lijekova koji sadrže genetski modifikovane organizme (GMO), ili se od njih sastoje, zahtjev treba biti praćen dokumentima koji se zahtijevaju na osnovu člana 2. i dijela C Direktive 2001/18/EZ, te posebnih smjernica u vezi s GMO-om.

2. Potrebno je precizno procijeniti potencijalne štetne efekte na ljudsko zdravlje i životnu sredinu u pojedinom slučaju, do kojih može doći prenosom gena iz genetski modifikovanih organizama na druge organizme, ili koji mogu proizaći iz genetskih modifikacija. Cilj takve procjene rizika za životnu sredinu je da se identifikuju i procijene potencijalni direktni i indirektni, trenutni, ili odloženi štetni efekti genetski modifikovanih organizama na ljudsko zdravlje i životnu sredinu (uključujući biljke i životinje) i ona se sprovodi u skladu sa načelima iz Priloga II. Direktive 2001/18/EZ.

#### **III.b.3.F. Ispitivanja na rezidue koja treba uvrstiti u pretklinička ispitivanja**

1. Za imunološke veterinarske lijekove najčešće nije neophodno sprovesti ispitivanje na rezidue.

2. Ako se antibiotici, adjuvansi, konzervansi, ili bilo koje druge pomoćne supstance upotrebljavaju u proizvodnji imunoloških veterinarskih lijekova namijenjenih za životinje koje se koriste za proizvodnju hrane i/ili ako su oni uključeni u konačnu formulaciju, potrebno je razmotriti mogućnost izlaganja potrošača reziduima u prehrambenim proizvodima dobijenim od tretiranih životinja i usklađenost sa zakonodavstvom o NDK-u. Potrebno je riješiti implikacije u pogledu bezbjednosti potrošača koje proizlaze iz potencijalne prisutnosti tih supstanci u gotovom proizvodu.

3. U slučaju živih vakcina za već poznate zoonotske bolesti možda će uz ispitivanja širenja biti potrebno utvrđivanje rezidualnih organizama vakcina na mjestu ubrizgavanja. Ako je to neophodno, istražuju se efekti takvih rezidua.

4. Podnosi se prijedlog perioda karence, a o njegovoj adekvatnosti raspravlja se u vezi sa svim sprovedenim ispitivanjima na rezidue.

### III.b.4. **Dio 4.: Dokumentacija o efikasnosti (preklinička ispitivanja i klinička ispitivanja)**

#### III.b.4.A. **Opšti zahtjevi**

1. Moraju se poštovati sljedeći opšti zahtjevi:

- (a) ispitivanja efikasnosti moraju biti u skladu s opštim zahtjevima Evropske farmakopeje. Odstupanja se moraju obrazložiti;
- (b) istraživač mora definisati primarni parametar na osnovu kojeg se određuje efikasnost pri osmišljavanju ispitivanja i ne smije ga promijeniti do završetka ispitivanja;
- (c) planirana statistička analiza mora se detaljno opisati u protokolima ispitivanja;
- (d) izbor antigena, ili vakcinalnih sojeva opravdava se na osnovu epizootioloških podataka;
- (e) ispitivanja efikasnosti sprovedena u laboratoriji moraju biti kontrolisana ispitivanja koja uključuju neliječene kontrolne životinje, osim ako to nije opravdano zbog dobrobiti životinja, a efikasnost se može dokazati na neki drugi način.

2. Uopšteno, preklinička ispitivanja moraju se podržati ispitivanjima sprovedenim u terenskim uslovima.

Ako preklinička ispitivanja u potpunosti podržavaju tvrdnje iz sažetka karakteristika lijeka, nijesu potrebna ispitivanja sprovedena u terenskim uslovima.

Osim ako je drugačije opravdano, rezultati prekliničkih ispitivanja trebaju biti dopunjeni podacima iz kliničkih ispitivanja, upotrebom serija koje su reprezentativne za postupak proizvodnje opisan u zahtjevu za izdavanje dozvole za stavljanje u promet. U istim kliničkim ispitivanjima mogu biti istraženi i bezbjednost i efikasnost.

3. Sva ispitivanja potrebno je dovoljno detaljno opisati kako bi ih nadležna tijela mogla pravilno procijeniti. Potrebno je dokazati valjanost svih tehnika koje su primijenjene u ispitivanju.

4. Izvještava se o svim dobijenim rezultatima, bili oni povoljni ili nepovoljni:

(a) efikasnost imunološkog veterinarskog lijeka dokazuje se za svaku kategoriju ciljnih životinjskih vrsta za koje je preporučena njegova upotreba, za svaki preporučeni put i način primjene, te upotrebom predloženog rasporeda primjene. Osim ako je drugačije opravdano, pojava i trajanje imunosti utvrđuju se i potkrepljuju podacima iz ispitivanja;

(b) potrebno je na odgovarajući način procijeniti uticaj antitijela pasivno stečenih od majke na efikasnost vakcina kada se primjenjuju kod životinja u dobi u kojoj je imunitet stečen od majke još prisutan, ako je to primjenjivo;

(c) potrebno je dokazati efikasnost svake komponente multivalentnih i kombinovanih imunoloških veterinarskih lijekova. Ako se proizvod preporučuje za primjenu u kombinaciji sa drugim veterinarskim lijekom, ili u isto vrijeme kao on, potrebno je dokazati efikasnost kombinacije odgovarajućim ispitivanjima. Opisuju se sva druga poznata međudjelovanja sa svim drugim veterinarskim lijekovima;

(d) kad god proizvod čini dio programa vakcinacije koji preporučuje podnosilac zahtjeva, potrebno je dokazati podstičući, ili pojačavajući efekat, ili doprinos veterinarskog imunološkog lijeka efikasnosti programa kao cjeline;

(e) doza koja treba da se koristi je količina proizvoda koja se preporučuje za upotrebu, a serija koja se koristi za ispitivanje efikasnosti uzima se iz serije, ili serija koje se dobijaju u skladu s procesom proizvodnje opisanim u dijelu 2. zahtjeva;

(f) za dijagnostičke imunološke veterinarske lijekove koji se primjenjuju na životinjama podnosilac zahtjeva treba da naznači kako je potrebno da se tumače reakcije na proizvod;

(g) za vakcine namijenjene razlikovanju između vakcinisanih i zaraženih životinja (vakcine markeri), ako se tvrdnja o efikasnosti oslanja na *in vitro* dijagnostičke testove, potrebno je

obezbjediti dovoljno podataka o dijagnostičkim testovima kako bi se omogućila primjerena procjena tvrdnji koje se odnose na svojstva markera.

#### III.b.4.B. **Pretklinička ispitivanja**

1. U načelu se dokazivanje efikasnosti poduzima u dobro kontrolisanim laboratorijskim uslovima inficiranjem nakon primjene imunološkog veterinarskog lijeka na ciljnoj životinji u preporučenim uslovima upotrebe. Koliko god je to moguće, uslovi pod kojima se sprovodi inficiranje treba da odražavaju prirodne uslove zaraze. Potrebno je dostaviti pojedinosti o soju za inficiranje i njegovom značaju.

2. Za žive vakcine proizvod koji se upotrebljava za ispitivanje efikasnosti uzima se iz serije, ili serija koje sadrže minimalan titar, ili potenciju. Za ostale proizvode upotrebljava se proizvod iz serija koje sadrže minimalni aktivni sadržaj, ili potenciju koja je očekivana na kraju perioda važenja, osim ako je drugačije opravdano.

3. Ako je to moguće, potrebno je specifikovati i dokumentovati imunološki mehanizam (ćelijske/humoralne, lokalne/opšte klase imunoglobulina) koji se aktivira nakon što se imunološki veterinarski lijek primijeni preporučenim putem primjene na ciljnim životinjama.

4. Za sva je pretklinička ispitivanja potrebno obezbijediti sljedeće:

(a) sažetak;

▼M2 ● \_\_\_\_\_

▼M1 ●

(c) naziv tijela koje je sprovelo ispitivanja;

(d) detaljni protocol eksperimenta u kojem se daje opis korišćenih metoda, uređaja i materijala, pojedinosti poput vrste, ili pasmine životinja, kategorije životinja, mjesta nabavljanja, njihovih identifikacionih podataka i broja, uslova pod kojima su bile smještene i hranjene (između ostalog, jesu li te životinje bile nezaražene bilo kojim specificiranim patogenim organizmima i/ili specificovanim antitijelima, prirodu i količinu bilo kojih dodataka koji se nalaze u hrani za životinje), doze, puta, programa i datuma primjene, opisa i opravdanja za korišćene statističke metode;

(e) u slučaju kontrolnih životinja, jesu li primile placebo, ili nijesu uopšte liječene;

(f) u slučaju liječenih životinja i ako je to primjereno, jesu li primile testni proizvod, ili neki drugi proizvod odobren u Uniji;

(g) sva opšta i pojedinačna zapažanja i dobijene rezultate (sa srednjim vrijednostima i standardnim odstupanjima), bili oni povoljni, ili nepovoljni. Podaci treba da se dovoljno detaljno opišu kako bi se obezbijedilo da rezultati budu kritički procijenjeni nezavisno od toga kako ih je protumačio autor. Neobrađeni podaci se prikazuju u tabličnom obliku. Uz objašnjenja i ilustracije, rezultati mogu biti praćeni reprodukcijama zapisa, fotomikrografima itd.;

(h) prirodu, učestalost i trajanje zapaženih neželjenih reakcija;

(i) broj životinja koje su prerano povučene iz ispitivanja i razloge za takvo povlačenje;

(j) statističke analize rezultata, ako to zahtijeva program ispitivanja, te razlike među podacima;

(k) pojavu i tok svih bolesti do kojih je došlo tokom ispitivanja;

(l) sve pojedinosti koje se odnose na veterinarske lijekove (osim proizvoda koji je podvrgnut ispitivanju) čija je primjena bila nužna tokom trajanja ispitivanja;

(m) sva ostala opažanja i odstupanja od protokola i mogući efekat na rezultate;

(n) objektivnu raspravu o dobijenim rezultatima iz koje slijede zaključci o bezbjednosti i efikasnosti proizvoda.

#### III.b.4.C. **Klinička ispitivanja**



1. Osim ako je drugačije opravdano, rezultati pretkliničkih ispitivanja treba da budu dopunjeni podacima iz terenskih ispitivanja, upotrebom serija koje su reprezentativne za postupak proizvodnje opisan u zahtjevu za izdavanje dozvole za stavljanje u promet. U istom terenskom ispitivanju mogu se istražiti i bezbjednost i efikasnost.

2. Ako se pretkliničkim ispitivanjima ne može potkrijepiti efikasnost, moguće je prihvatiti samo rezultate terenskih ispitivanja.

3. Podaci koji se odnose na terenska ispitivanja treba da budu dovoljno detaljni kako bi se obezbijedilo donošenje objektivne procjene. Oni uključuju sljedeće:

(a) sažetak;

(b) izjavu o primjeni dobre kliničke prakse;

(c) naziv, adresu, funkciju i kvalifikacije glavnog istraživača;

(d) mjesto i datum primjene, kôd identiteta koji se može povezati sa imenom i adresom vlasnika životinje;

(e) pojedinosti o protokolu ispitivanja u kojem se daje opis korišćenih načina, uređaja i materijala, pojedinosti poput puta i načina primjene, rasporeda primjene, doze, kategorije životinja, trajanja posmatranja, serološke reakcije i svih ostalih ispitivanja koja su se sprovela na životinjama nakon primjene;

(f) u slučaju kontrolnih životinja, jesu li primile placebo, konkurentni proizvod, ili nijesu bile liječene;

(g) identifikaciju liječenih i kontrolnih životinja (grupnu ili pojedinačnu, zavisno od slučaja) poput vrste, pasmine, ili sojeva, dobi, težine, pola, fiziološkog statusa;

(h) kratak opis načina uzgoja i hranjenja, naznačavajući prirodu i količinu bilo kojih dodataka hrani za životinje;

(i) sve pojedinosti o zapažanjima, performansama i rezultatima (sa srednjim vrijednostima i standardnim devijacijama); pojedinačni podaci naznačavaju se kada su pretrage i mjerenja sprovedeni na pojedinačnim životinjama;

(j) statističke analize rezultata, ako to zahtijeva program ispitivanja, te razlike među podacima;

(k) sva zapažanja i rezultate ispitivanja, bili oni povoljni ili nepovoljni, s kompletnom izjavom o zapažanjima i rezultatima objektivnih ispitivanja aktivnosti potrebnih za procjenu proizvoda; korišćene tehnike se moraju specificovati i mora se objasniti značaj bilo kakvih varijacija rezultata;

(l) efekat na proizvodnost životinja;

(m) broj životinja koje su prerano povučene iz ispitivanja i razloge za takvo povlačenje;

(n) prirodu, učestalost i trajanje zapaženih neželjenih reakcija;

(o) pojavu i tok svih bolesti do kojih je došlo tokom ispitivanja;

(p) sve pojedinosti koje se odnose na veterinarske lijekove (osim lijeka koji je podvrgnut ispitivanju) čija je primjena bila nužna prije, ili tokom trajanja ispitivanja proizvoda, ili tokom perioda proučavanja; pojedinosti o bilo kakvim zapaženim međudjelovanjima;

(q) sva ostala opažanja i odstupanja za protokol i mogući efekat na rezultate;

(r) objektivnu raspravu o dobijenim rezultatima iz koje slijede zaključci o bezbjednosti i efikasnosti proizvoda.

ODJELJAK IV.

**USLOVI ZA POSEBNE ZAHTJEVE ZA IZDAVANJE DOZVOLE ZA STAVLJANJE U PROMET**

## **IV.1. Zahtjevi za generičke veterinarske lijekove**

IV.1.1. Zahtjevi koji se baziraju na članu 18. (generički veterinarski lijekovi) sadrže podatke koji se navode u odjeljku II. djelovima 1. i 2. ovog Priloga. Ako je potrebno, uključuje se procjena rizika za životnu sredinu u skladu s članom 18. stavom 7. Osim toga, dokumentacija mora da sadrži podatke kojima se dokazuje da proizvod ima isti kvalitativni i kvantitativni sastav aktivnih supstanci i isti farmaceutski oblik kao referentni proizvod; i podatke kojima se dokazuje bioekvivalencija referentnom proizvodu, ili opravdanje zašto studije nijesu izvedene u skladu sa propisanim smjernicama. Svi oralni farmaceutski oblici sa neposrednim oslobađanjem smatraju se istim farmaceutskim oblikom.

Za biološke (uključujući imunološke) veterinarske lijekove standardni generički pristup u načelu se ne smatra prikladnim, te je potrebno primijeniti hibridni pristup (vidjeti dio IV.2.).

IV.1.2. Za generičke veterinarske lijekove u kritičkim izvještajima eksperata o bezbjednosti i efikasnosti stavlja se poseban naglasak na sljedeće elemente:

- (a) baziranje tvrdnje o bioekvivalenciji;
- (b) sažetak nečistoća prisutnih u serijama aktivnih supstanci i nečistoća u gotovom proizvodu (i, ako je to relevantno, proizvode raspadanja koji se pojavljuju tokom čuvanja) zajedno s procjenom tih nečistoća;
- (c) evaluaciju ispitivanja bioekvivalencije, ili druge informacije kojima se može potkrijepiti tvrdnja o bioekvivalenciji u skladu sa relevantnim smjernicama koje objavljuje Agencija;
- (d) sve dodatne podatke radi prikazivanja ekvivalentnosti svojstava bezbjednosti i efikasnosti različitih soli, estera, ili derivata odobrene aktivne supstance;
- (e) preispitivanje procjene bezbjednosnog rizika za korisnika usmjereno na razlike među generičkim i referentnim veterinarskim lijekovima (npr., sastav pomoćnih supstanci);
- (f) preispitivanje procjene rizika za životnu sredinu, prema potrebi.

IV.1.3. Za zahtjev za generičke veterinarske lijekove koji sadrže antimikrobno sredstvo potrebno je navesti informacije o nivou rezistencije u skladu sa bibliografskim podacima.

IV.1.4. Za generički veterinarski lijek koji sadrži antiparazitsko sredstvo potrebno je navesti informacije o nivou rezistencije u skladu sa bibliografskim podacima.

IV.1.5. Za generičke veterinarske lijekove namijenjene za put primjene u mišić, potkožno ili transdermalno, potrebno je obezbijediti sljedeće dodatne podatke:

- (a) dokaz ekvivalentnosti, ili različite delecije rezidua na mjestu primjene, što može biti potkrijepljeno odgovarajućim studijama o deleciji rezidua;
- (b) dokaz da je ciljna životinja dobro podnijela proizvod na mjestu primjene, što može biti potkrijepljeno odgovarajućim studijama o tome kako ciljne životinje podnose proizvod.

## **IV.2. Zahtjevi za hibridne veterinarske lijekove**

IV.2.1. Zahtjevi koji se baziraju na članu 19. (hibridni veterinarski lijekovi) odnose se na veterinarske lijekove koji su slični referentnom veterinarskom lijeku, ali koji ne ispunjavaju uslove definicije generičkog veterinarskog lijeka.

IV.2.2. Za takve se zahtjeve dostavljaju sljedeće informacije:

- (a) svi podaci iz odjeljka II. ili III., kako je prikladno, djelova 1. i 2. ovog Priloga;
- (b) za djelove 3. i 4. dokumentacije hibridni zahtjevi mogu se djelimično oslanjati na rezultate odgovarajućih ispitivanja bezbjednosti, ispitivanja na rezidue, pretkliničkih ispitivanja i kliničkih ispitivanja već odobrenog referentnog veterinarskog lijeka, a djelimično na nove podatke. Novi podaci uključuju procjenu bezbjednosnog rizika za korisnika i procjenu rizika za životnu sredinu u skladu sa članom 18. stavom 7., ako je primjenjivo. Osim toga, za relevantne

proizvode (npr., antimikrobna sredstva, antiparazitici) razmatra se rizik od razvoja rezistencije, ako je primjenjivo.

IV.2.3. Za biološke (uključujući imunološke) veterinarske lijekove sprovodi se sveobuhvatno preispitivanje uporedivosti koje se odnosi na kvalitet, bezbjednost i efikasnost.

IV.2.4. Kada se upućuje na podatke o drugom odobrenom veterinarskom lijeku, navodi se obrazloženje o upotrebi i relevantnosti tih podataka za novi proizvod.

IV.2.5. Količina novih podataka potrebnih za podržavanje bezbjednosti i efikasnosti zavisi od specifičnih svojstava pojedinog novog proizvoda i njegovih razlika od referentnog veterinarskog lijeka, te se ona utvrđuje za svaki pojedini slučaj. Navode se novi pretklinički i klinički podaci o novom lijeku za sve aspekte u kojima ne postoji relevantan oslonac kod referentnog veterinarskog lijeka.

IV.2.6. Ako se nova ispitivanja sprovode na serijama referentnog veterinarskog lijeka koji je odobren u trećoj zemlji, podnosilac zahtjeva mora dokazati da je referentni veterinarski lijek odobren u skladu sa zahtjevima koji su ekvivalentni zahtjevima Unije, te da su proizvodi dovoljno slični da se mogu zamijeniti jedan drugim u pretkliničkim, ili kliničkim ispitivanjima.

### **IV.3. Zahtjevi za kombinovane veterinarske lijekove**

IV.3.1. Zahtjev za proizvod s fiksnom kombinacijom sa pojedinačnim aktivnim supstancama koje su već bile predmet dozvole za stavljanje u promet veterinarskog lijeka u EGP-u podnosi se u skladu s članom 20.

Fiksni kombinovani proizvod koji sadrži barem jednu novu aktivnu supstancu koja još nije odobrena za veterinarski lijek u EGP-u prijavljuje se u skladu s članom 8.

IV.3.2. Uz zahtjeve koji se dostavljaju u skladu s članom 20. prilaže se cjelokupna dokumentacija sa djelovima 1., 2., 3. i 4.

IV.3.3. Navodi se naučno prihvatljivo obrazloženje na osnovu validnih terapijskih načela za kombinovanje aktivnih supstanci, uključujući kliničke podatke, u kojem se dokazuje neophodnost i doprinos svih aktivnih supstanci u trenutku liječenja.

IV.3.4. Uopšteno, za fiksni kombinovani proizvod navode se svi podaci o bezbjednosti i efikasnosti, a za pojedine aktivne supstance nijesu potrebni podaci o bezbjednosti i efikasnosti, osim za obrazloženje njihovih pojedinačnih farmakoloških svojstava.

IV.3.5. Ako su podnosiocu zahtjeva dostupni dovoljno detaljni podaci o bezbjednosti i efikasnosti pojedine poznate aktivne supstance, ti se podaci mogu navesti kako bi se isključila potreba dostavljanja nekih ispitivanja sa fiksnom kombinacijom, ili kako bi se dodale relevantne informacije. U tom slučaju potrebno je istražiti i moguću interakciju aktivnih supstanci.

IV.3.6. Potrebno je sprovesti procjenu bezbjednosti za korisnika, procjenu rizika za životnu sredinu, studije o depleciji rezidua i klinička ispitivanja sa fiksnim kombinovanim proizvodom.

IV.3.7. Potrebno je navesti ispitivanje bezbjednosti konačne formulacije za ciljnu životinju, osim ako je njegovo izostavljanje opravdano.

### **IV.4. Zahtjevi koji se baziraju na informisanom pristanku**

IV.4.1. Zahtjevi koji se baziraju na članu 21. odnose se na proizvode identičnog sastava, farmaceutskog oblika i proizvodnog procesa (uključujući sirovine i polazne materijale, parametre procesa i proizvodna postrojenja) kao već odobreni veterinarski lijekovi.

IV.4.2. Dokumentacija takvih zahtjeva uključuje samo podatke za djelove 1.A i 1.B, kako je opisano u Prilogu I. (tačkama od 1. do 6.4.), pod uslovom da je nosilac dozvole za stavljanje u promet za već odobreni veterinarski lijek dao podnosiocu zahtjeva svoj pisani pristanak za upućivanje na sadržaj djelova 1.C, 2., 3. i 4. dokumentacije tog proizvoda. U tom slučaju nema

potrebe ni za podnošenjem kritičkih izvještaja eksperata o kvalitetu, bezbjednosti i efikasnosti. Podnosilac zahtjeva mora dostaviti dokaz o pisanom pristanku uz zahtjev.

#### **IV.5. Zahtjevi koji se baziraju na bibliografskim podacima**

IV.5.1. Za veterinarske lijekove čije su aktivne supstance bile u provjerenoj veterinarskoj upotrebi kako je navedeno u članu 22., s poznatom efikasnošću i prihvatljivim nivoom bezbjednosti, primjenjuju se sljedeća posebna pravila.

IV.5.2. Prilaže se cjelokupna dokumentacija (sa djelovima 1., 2., 3. i 4.). Podnosilac zahtjeva podnosi djelove 1. i 2. kako je opisano u ovom Prilogu. Za djelove 3. i 4. dostavlja se detaljna naučna bibliografija zajedno sa informacijama kojima se dokazuje odgovarajuće povezivanje bibliografskih upućivanja i veterinarskog lijeka kako bi se riješilo pitanje bezbjednosti i efikasnosti. Uz bibliografske podatke možda će biti potrebno priložiti dokumentaciju specifičnu za proizvod, npr., procjene bezbjednosti za korisnika i rizika za životnu sredinu, ili podatke o ispitivanju na rezidue kako bi se opravdala predloženi periodi karence.

IV.5.3. Posebna pravila iz djelova od IV.5.3.1. do IV.5.3.12. primjenjuju se kako bi se dokazala provjerena veterinarska upotreba.

IV.5.3.1. Kako bi se utvrdila provjerena veterinarsko-medicinska upotreba sastojaka veterinarskih lijekova, uzimaju se u obzir sljedeći faktori:

- (a) vrijeme tokom kojeg se aktivna supstanca redovno primjenjivala na ciljnu vrstu predloženim putem primjene i režimom doziranja;
- (b) kvantitativni aspekti upotrebe aktivne (aktivnih) supstance(i), uzimajući u obzir opseg u kojem su supstance upotrebljavane u praksi i geografski opseg upotrebe;
- (c) nivo naučnog interesa za korišćenje aktivne (aktivnih) supstance (supstanci) (što je vidljivo iz objavljene naučne literature);
- (d) usklađenost naučnih procjena.

IV.5.3.2. Moguće je da su za dokazivanje provjerene veterinarske upotrebe različitih aktivnih supstanci potrebni različiti periodi. U svakom slučaju period koji je potreban za dokazivanje provjerene veterinarske upotrebe sastojka proizvoda ne smije biti manji od deset godina od prve sistemske i dokumentovane upotrebe, te supstance kao veterinarskog lijeka u Uniji.

IV.5.3.3. Veterinarska upotreba ne znači isključivo upotreba u obliku odobrenog veterinarskog lijeka. Provjerena veterinarska upotreba odnosi se na upotrebu u određenu terapijsku svrhu kod ciljne vrste.

IV.5.3.4. Ako se supstanca koja se provjereno upotrebljava predlaže za potpuno nove terapijske indikacije, nije dovoljno upućivanje samo na provjerenu veterinarsku upotrebu. Potrebno je dostaviti dodatne podatke o novoj terapijskoj indikaciji zajedno sa odgovarajućim ispitivanjima bezbjednosti i ispitivanjima na residue, te pretkliničkim i kliničkim podacima, te u tom slučaju nije moguće podnošenje zahtjeva na osnovu člana 21.

IV.5.3.5. Objavljena dokumentacija koju dostavlja podnosilac zahtjeva mora biti dostupna javnosti i mora je objaviti pouzdani izvor, po mogućnosti s recenzijom eksperata.

IV.5.3.6. Dokumentacija mora da sadrži dovoljno pojedinosti za nezavisnu procjenu.

IV.5.3.7. Dokumentacija mora da obuhvata sve aspekte procjene bezbjednosti i/ili efikasnosti proizvoda za predloženu indikaciju kod ciljne vrste životinja upotrebom predloženog puta primjene i režima doziranja. Dokumentacija mora da uključuje, ili upućuje na pregled relevantne literature, uzimajući u obzir studije prije i nakon stavljanja u promet i objavljenu naučnu literaturu koja se odnosi na iskustvo u obliku epidemioloških studija, a posebno komparativnih epidemioloških studija.

IV.5.3.8. Potrebno je dostaviti svu dokumentaciju, i povoljnu i nepovoljnu. U pogledu odredaba o provjerenoj veterinarskoj upotrebi posebno je neophodno razjasniti da bibliografsko upućivanje na ostale izvore dokaza (studije nakon stavljanja u promet, epidemiološke studije itd.), a ne samo podaci povezani sa ispitivanjima, mogu služiti kao valjani dokaz bezbjednosti i efikasnosti proizvoda ako podnositelj zahtjeva na zadovoljavajući način objasni i opravda upotrebu tih izvora dokaza.

IV.5.3.9. Javni izvještaji o procjeni, ili sažeci o slobodi informacija ne mogu se smatrati dovoljnim informacijama, osim izvještaja o procjeni koje objavljuje Agencija nakon evaluacije zahtjeva za utvrđivanje najveće dozvoljene količine rezidua, koji se može upotrebljavati na odgovarajući način kao literatura, posebno za ispitivanja bezbjednosti.

IV.5.3.10. Potrebno je obratiti posebnu pažnju na bilo kakvu izostavljenu informaciju i potrebno je opravdati zašto je moguće odobriti prihvatljivi nivo bezbjednosti i/ili efikasnosti, iako neke informacije nedostaju.

IV.5.3.11. Kritičkim izvještajima eksperata koji se odnose na bezbjednost i efikasnost mora se objasniti važnost svih dostavljenih podataka koji se odnose na proizvod različit od proizvoda namijenjenog za stavljanje u promet. Potrebno je procijeniti može li se proizvod iz literature smatrati dovoljno, ili naučno sličnim proizvodu za koji je zahtjev za izdavanje dozvole za stavljanje u promet podnesen uprkos postojećim razlikama.

IV.5.3.12. Iskustvo nakon stavljanja u promet stečeno na osnovu drugih proizvoda koji sadrže iste sastojke posebno je važno, a podnositelj zahtjeva tome treba posvetiti posebnu pažnju.

#### **IV.6. Zahtjevi za ograničena tržišta**

IV.6.1. Dozvola za stavljanje u promet može se izdati za ograničeno tržište ako ne postoje sveobuhvatni podaci o bezbjednosti i/ili efikasnosti kada, kako je predviđeno članom 23., podnositelj zahtjeva dokaže da je proizvod namijenjen za upotrebu na ograničenom tržištu i da je korist dostupnosti novog proizvoda veća od rizika povezanog sa izostavljanjem nekih podataka o bezbjednosti ili efikasnosti koji su potrebni u skladu s ovim Prilogom.

IV.6.2. Za takve zahtjeve podnositelj zahtjeva podnosi djelove 1. i 2. kako je opisano u ovom Prilogu.

IV.6.3. U djelovima 3. i 4. mogu se izostaviti neki podaci o bezbjednosti, ili efikasnosti koji su potrebni u skladu sa ovim Prilogom. U vezi s opsegom podataka o bezbjednosti i efikasnosti koji se mogu izostaviti uzimaju se u obzir relevantne smjernice koje objavljuje Agencija.

#### **IV.7. Zahtjevi u izuzetnim okolnostima**

IV.7.1. U izuzetnim okolnostima povezanim sa zdravljem životinja, ili javnim zdravljem može se izdati dozvola za stavljanje u promet veterinarskog lijeka u skladu sa članom 25., u skladu sa određenim posebnim obavezama, uslovima i/ili ograničenjima.

IV.7.2. Za takve zahtjeve podnositelj zahtjeva dostavlja dio 1. kako je opisano u ovom Prilogu zajedno sa obrazloženjem zašto je korist od neposredne dostupnosti dotičnog veterinarskog lijeka na tržištu veća od rizika koji proizlazi iz činjenice da nije dostavljena određena dokumentacija o kvalitetu, bezbjednosti, ili efikasnosti.

IV.7.3. U djelovima 2., 3. i 4. mogu se izostaviti određeni podaci o kvalitetu, bezbjednosti, ili efikasnosti koji su potrebni u skladu sa ovim Prilogom ako podnositelj zahtjeva dokaže da nije moguće dostaviti te podatke u trenutku podnošenja zahtjeva. Za identifikaciju ključnih uslova za sve takve zahtjeve uzimaju se u obzir relevantne smjernice koje objavljuje Agencija.

IV.7.4. Ispitivanja nakon dobijanja dozvole mogu se zahtijevati u sklopu uslova za dozvolu za stavljanje u promet, te ih je potrebno osmisliti, sprovesti, analizirati i predstaviti u skladu s opštim načelima za ispitivanja kvaliteta, bezbjednosti i efikasnosti utvrđenim u ovom Prilogu,

kao i relevantnim smjernicama, ako je primjenjivo zavisno od pitanja na koje se ispitivanje odnosi.

## ODJELJAK V.

### **USLOVI ZA IZDAVANJE ZAHTJEVA ZA DOZVOLU ZA STAVLJANJE U PROMET POJEDINIH VETERINARSKIH LJEKOVA**

U ovom se odjeljku utvrđuju posebni zahtjevi za identifikovane veterinarske lijekove povezani sa prirodom aktivnih supstanci koje se u njima nalaze.

#### **V.1. Veterinarski lijekovi namijenjeni novim terapijama**

##### **V.1.1. Opšti zahtjevi**

V.1.1.1. Zavisno od aktivne supstance i načina djelovanja, veterinarski lijek namijenjen novim terapijama može se ubrajati u jednu od tri kategorije proizvoda:

- (a) veterinarske lijekove osim bioloških veterinarskih lijekova;
- (b) biološke veterinarske lijekove osim imunoloških veterinarskih lijekova;
- (c) imunološke veterinarske lijekove.

V.1.1.2. Uopšteno, zahtjevi za dozvolu za stavljanje u promet veterinarskih lijekova namijenjenih novim terapijama, kako je definisano u članu 4. stavu 43., moraju ispunjavati zahtjeve u pogledu formata i podataka iz odjeljka II. ili III. ovog Priloga zavisno od kategorizacije nove terapije. Obično se dostavlja cjelokupna dokumentacija sa djelovima 1., 2., 3. i 4., u skladu sa zahtjevima iz odjeljka II. ili III. i relevantnim smjernicama koje objavljuje Agencija. Odstupanja od zahtjeva iz ovog Priloga moguća su ako su opravdana. Prema potrebi i uzimajući u obzir specifičnosti proizvoda namijenjenih novim terapijama, dodatni zahtjevi mogu se primjenjivati za određene vrste proizvoda.

V.1.1.3. Proizvodni procesi veterinarskih lijekova namijenjenih novim terapijama moraju biti usklađeni s načelima dobre proizvođačke prakse, sa izmjenama prema potrebi kako bi se odražavala posebnost tih proizvoda. Potrebno je osmisliti smjernice specifične za veterinarske proizvode namijenjene novim terapijama kako bi se na odgovarajući način odražavala posebnost njihovog proizvodnog procesa.

V.1.1.4. Zavisno od posebnosti proizvoda namijenjenog novim terapijama, upotreba proizvoda potencijalno može biti povezana sa specifičnim rizicima. Te je rizike potrebno identifikovati primjenom metodologije za profiliranje rizika kako bi se identifikovali rizici koji proizlaze iz određenog proizvoda i faktori rizika koji doprinose tim rizicima. U tom kontekstu rizici su svi potencijalni nepoželjni efekti koji se mogu pripisati upotrebi proizvoda namijenjenog novim terapijama i koji utiču na ciljnu populaciju i/ili korisnika, potrošača i/ili životnu sredinu. Analiza rizika može se odnositi na cijeli razvoj. Faktori rizika koji se mogu razmatrati uključuju porijeklo polaznog materijala (ćelije itd.), način djelovanja na životinju (proliferacija, pokretanje imunološke reakcije, nepromjenjivost u tijelu itd.), nivo manipulacije ćelija (npr., proizvodni proces), kombinaciju aktivne supstance sa bioaktivnim molekulima, ili strukturnim materijalima, opseg replikacione sposobnosti virusa, ili mikroorganizama koji se koriste *in vivo*, nivo integracije sljedova nukleinske kiseline, ili gena u genomu, dugoročnu efikasnost, rizik stvaranja tumora, neciljne efekte i način primjene, ili korišćenja.

V.1.1.5. Na osnovu evaluacije informacija o identifikovanim rizicima i faktorima rizika stvara se posebni profil svakog pojedinog rizika koji je povezan s određenim proizvodom i on se može upotrijebiti za određivanje i dokazivanje toga kako navedeni skup podataka obezbjeđuje neophodni kvalitet, bezbjednost i efikasnost, te je prikladan za podršku zahtjevu za dozvolu za stavljanje u promet, posebno za trenutno nepoznate aspekte proizvoda namijenjenih novim terapijama.

V.1.1.6. Kako bi se riješili nedostaci, ili sumnje u vezi podataka u trenutku dozvole proizvoda, može se razmotriti sprovođenje mjera, ili ispitivanja nakon dobijanja dozvole za svaki pojedini slučaj. Kako bi se otkrili rani, ili odloženi znakovi neželjenih reakcija, kako bi se spriječile kliničke posljedice takvih neželjenih reakcija i kako bi se obezbijedilo pravovremeno liječenje, te kako bi se dobile informacije o dugoročnoj bezbjednosti i efikasnosti veterinarskih lijekova namijenjenih novim terapijama, u planu upravljanja rizicima navode se mjere za obezbjeđenje takvog naknadnog preispitivanja.

V.1.1.7. Za sve proizvode namijenjene novim terapijama, posebno one koji se smatraju područjem veterinarske medicine u nastajanju, preporučuje se pravovremeno zatražiti savjet Agencije prije predavanja dokumentacije zahtjeva za dozvolu za stavljanje u promet radi klasifikacije proizvoda, određivanja primjenjive strukture dokumentacije i dobijanja relevantnih informacija o dodatnom skupu podataka koji može biti potreban za obezbjeđenje kvaliteta, bezbjednosti i efikasnosti.

### **V.1.2. Zahtjevi u pogledu kvaliteta**

V.1.2.1. Uopšteno, potrebno je dostaviti opis sastava, metode proizvodnje, dosljednosti proizvodnje, kontrola polaznih materijala, kontrola koje se sprovode tokom proizvodnog procesa, ispitivanja gotovog proizvoda, uključujući sprovođenje ispitivanja aktivnosti, ili kvantifikaciju aktivne supstance i podatke o stabilnosti.

V.1.2.2. Zahtjevi za podatke o proizvodnji i ispitivanju veterinarskih lijekova namijenjenih novim terapijama koji su biološkog porijekla i koji su klasifikovani kao biološki proizvod, ili imunološki proizvod uopšteno su usklađeni sa zahtjevima za biološke, ili imunološke proizvode (kako je opisano u odjeljku III. ovog Priloga), uključujući neophodno relevantno ispitivanje potencije. Mogu postojati slučajevi u kojima se primjenjuju dodatni zahtjevi, npr., ćelije i vektorski geni.

V.1.2.3. Za veterinarske lijekove namijenjene novim terapijama koji se stvaraju hemijskom sintezom uopšteno se primjenjuju zahtjevi za podatke kao za veterinarske lijekove osim bioloških proizvoda (kako je opisano u odjeljku II. ovog Priloga). Mogu postojati slučajevi u kojima se primjenjuju dodatni zahtjevi, npr., relevantno ispitivanje potencije.

### **V.1.3. Bezbjednosni zahtjevi**

V.1.3.1. Zavisno od prirode i namjene proizvoda, mogu biti relevantni dodatni podaci za procjenu bezbjednosti za ciljnu životinju, korisnika, potrošača ili životne sredine, u skladu s analizom rizika u pojedinom slučaju.

V.1.3.2. Kada bi tretirana životinja mogla postati genetski modifikovani organizam, uzimaju se u obzir zahtjevi iz Direktive 2001/18/EZ. Iako se Direktiva 2001/18/EZ odnosi na gotove proizvode koji sadrže genetski modifikovane organizme, ona je i dalje najbolji trenutno dostupan tehnički vodič za navođenje potrebnih podataka. Konkretno, glavno je pitanje stopa integracije DNK u zametne ćelije (i prenos na potomstvo), ili potencijalni prenos genetski modifikovanih ćelija na potomstvo. Napominje se i da to pitanje nije potpuno isto kada se odnosi na kućne ljubimce i životinje koje se koriste za proizvodnju hrane (ljudska potrošnja proizvoda koji sadrže genetski modifikovane organizme).

V.1.3.3. Za supstance namijenjene integraciji u genom, ili uređivanju genoma potrebno je sprovesti odgovarajuća ispitivanja za procjenu rizika od neciljnih modifikacija i/ili insercione mutageneze.

### **V.1.4. Zahtjevi efikasnosti**

V.1.4.1. Zahtjevi za podatke o efikasnosti prvenstveno se razlikuju zavisno od predviđene indikacije za upotrebu kod ciljne vrste. Zavisno od kategorizacije proizvoda namijenjenog

novim terapijama i namjeravanoj upotrebi kod ciljne vrste, na veterinarski lijek namijenjen novim terapijama mogu se primjenjivati zahtjevi efikasnosti iz odjeljka II. ili III.

V.1.4.2. Naznačene indikacije potrebno je potkrijepiti odgovarajućim podacima o ciljnoj vrsti.

### **V.1.5. Posebni zahtjevi za podatke za posebne vrste proizvoda namijenjenih novim terapijama**

#### **V.1.5.1. Načela**

V.1.5.1.1. Uzimajući u obzir posebnosti proizvoda namijenjenih novim terapijama, mogu biti prikladni posebni dodatni zahtjevi uz standardne zahtjeve za procjenu kvaliteta, bezbjednosti i efikasnosti.

V.1.5.1.2. U sljedećim odjeljcima istaknuti su posebni zahtjevi koji se razmatraju za posebnu vrstu proizvoda namijenjenih novim terapijama. Ti posebni zahtjevi utvrđeni za posebnu vrstu proizvoda namijenjenih novim terapijama nijesu iscrpan popis zahtjeva i možda će se morati prilagoditi određenom proizvodu u pitanju za svaki pojedini slučaj i na osnovu analize rizika.

V.1.5.1.3. U svim slučajevima i posebno za nove terapije koje se smatraju područjem veterinarske medicine u nastajanju, podnosioci zahtjeva moraće uzeti u obzir trenutna veterinarsko-medicinska saznanja i naučne smjernice koje objavljuju Agencija i Komisija, u skladu s odjeljkom I. ovog Priloga.

#### **V.1.5.2. Veterinarski lijekovi namijenjeni genskim terapijama**

V.1.5.2.1. Proizvodi namijenjeni genskim terapijama biološki su veterinarski lijekovi koji sadrže aktivnu supstancu koja sadrži, ili se sastoji od rekombinantne nukleinske kiseline koja se koristi, ili se daje životinjama radi regulisanja, popravljanja, zamjene, dodavanja, ili uklanjanja genskog slijeda. Njihov se terapijski, preventivni, ili dijagnostički efekat direktno odnosi na slijed rekombinantne nukleinske kiseline koju sadrže, ili na proizvod genske ekspresije tog slijeda.

V.1.5.2.2. Uz zahtjeve za podatke iz odjeljka II. ili III. primjenjuju se i sljedeći zahtjevi:

(a) potrebno je obezbijediti informacije o svim polaznim materijalima koji se koriste za proizvodnju aktivne supstance, uključujući proizvode potrebne za genetsku modifikaciju ćelija, ako je potrebno, naknadnu kulturu ćelija i čuvanje genetski modifikovanih ćelija, uzimajući u obzir moguć izostanak koraka za prečišćavanje;

(b) za proizvode koji sadrže mikroorganizam ili virus, potrebno je obezbijediti podatke o genetskoj modifikaciji, analizi slijeda, atenuaciji virulencije, tropizmu za posebne tipove tkiva i ćelija, zavisnosti ćelijskog ciklusa o mikroorganizmu, ili virusu, patogenosti i svojstvima roditeljskog soja;

(c) nečistoće povezane s postupkom i nečistoće povezane s proizvodom treba opisati u odgovarajućim odjeljcima dokumentacije, a posebno nečistoće koje uzrokuje replicirajući virus ako je vektor oblikovan tako da se ne može replikovati;

(d) za plazmide se kvantifikacija različitih plazmidnih oblika treba sprovoditi tokom cjelokupnog roka važenja proizvoda;

(e) za genetski modifikovane ćelije treba ispitati svojstva ćelija prije i nakon genetske modifikacije, kao i prije i nakon nekog naknadnog postupka smrzavanja/skladištenja. Za genetski modifikovane ćelije, uz posebne zahtjeve za lijekove za gensku terapiju, primjenjuju se zahtjevi u pogledu kvaliteta za lijekove za terapiju ćelijama i lijekove tkivnog inženjeringa;

(f) potrebno je razmotriti neciljne insercije (koje uzrokuju, npr., tumore/rak, metaboličke disfunkcije) i insercionu mutagenezu i genotoksičnost (insercija genetskih elemenata i ekspresija proteina koji modifikuju DNK kao posrednika genotoksičnih neželjenih reakcija) kod ciljne vrste;



(g) navode se ispitivanja prenosa na zametne ćelije, osim ako je drugačije opravdano.

### **V.1.5.3. Veterinarski lijekovi za regenerativnu medicinu, inženjering tkiva i ćelijsku terapiju**

V.1.5.3.1. Regenerativni lijekovi obuhvataju širok raspon proizvoda i terapija čija je opšta svrha obnova funkcija. Ti lijekovi uključuju terapije na osnovu ćelija u koje su uključeni proizvodi inženjeringa tkiva.

V.1.5.3.2. Veterinarski lijekovi namijenjeni ćelijskoj terapiji biološki su veterinarski lijekovi koji sadrže, ili se sastoje od ćelija, ili tkiva koja su podvrgnuta znatnoj manipulaciji prirode, ili funkcije tako da su izmijenjene biološke karakteristike, fiziološke funkcije, ili strukturna svojstva važna za namijenjenu kliničku upotrebu, ili ćelija, ili tkiva koja nijesu namijenjena za istu osnovnu funkciju/funkcije primaoca i davaoca. Na njima je naznačeno da sadrže svojstva za, ili se koriste za, ili se daju životinjama za liječenje, prevenciju, ili dijagnostifikovanje bolesti pomoću farmakološkog, imunološkog, ili metaboličkog djelovanja njihovih ćelija, ili tkiva, ili radi regeneracije, popravljanja, ili zamjene tkiva.

V.1.5.3.3. Uz zahtjeve za podatke iz odjeljka II. ili III. primjenjuju se i sljedeći zahtjevi:

(a) potrebno je dostaviti sažetak informacija o prikupljanju i ispitivanju životinjskog tkiva i ćelija koje se koriste kao polazni materijali. Korišćenje nezdravih ćelija, ili tkiva kao polaznog materijala treba opravdati;

(b) moguća varijabilnost uvedena putem životinjskih tkiva i ćelija obuhvata se u okviru validacije proizvodnog procesa, karakterizacije aktivne supstance i gotovog proizvoda, razvoja ispitivanja, određivanja zahtjeva kvaliteta i stabilnosti;

(c) za genetsku modifikaciju ćelija primjenjuju se tehnički zahtjevi za proizvode namijenjene genskim terapijama;

(d) potrebno je obezbijediti relevantne informacije o karakterizaciji ćelijske populacije, ili ćelijske mješavine s obzirom na identitet, čistoću (npr., strani agensi i ćelijske kontaminante), vijabilnost, potentnost, kariologiju, tumorigenost i prikladnost za namjeravanu medicinsku upotrebu. Genetska stabilnost ćelije treba biti dokazana;

(e) potrebno je ispitati efekat i interakcije svih sastojaka koji mogu stvoriti interakciju (direktno, ili kao posljedica degradacije, ili metabolizma) s aktivnim supstancama;

(f) kada je trodimenzionalna struktura dio predviđene funkcije, stanje diferencijacije, strukturna i funkcionalna organizacija ćelija i, prema potrebi, generisani izvanćelijski matriks, treba da budu uključeni u karakterizaciju tih proizvoda koji se baziraju na ćelijama.

### **V.1.5.4. Veterinarski lijek posebno osmišljen za terapiju bakteriofagima**

V.1.5.4.1. Bakteriofagi su virusi koji zavise od bakterijama domaćinima za razmnožavanje i koji imaju specifično djelovanje na određene bakterijske sojeve. Terapija bakteriofagima može se upotrijebiti, npr., kao zamjena za antibiotike. Uopšteno, bakteriofagi se sastoje od genoma, koji se sastoji od jednolančane, ili dvolančane DNK ili RNK, obavijene proteinskom kapsidom. Zbog različitosti namjeravanih ciljeva tretmana i osobitosti bakteriofaga potrebno je odabrati odgovarajući soj bakteriofaga protiv bakterijskog soja koji uzrokuje bolest za svaki pojedini slučaj pri pojedinačnom izbijanju bolesti.

V.1.5.4.2. Kvalitet i broj bakteriofaga koji se upotrebljavaju u gotovom proizvodu obično varira. Zbog toga fiksni kvalitativni i kvantitativni sastav bakteriofaga nije uobičajen, jer se bakteriofagi moraju prilagoditi pojedinačnoj situaciji. Na osnovu toga potrebno je odrediti i održavati izvornu tinkturu sojeva bakteriofaga (uporedivo s pristupom za više sojeva).

V.1.5.4.3. Poželjno je da se bakteriofagi i bakterije domaćini/banke matičnih ćelija za proizvodnju proizvoda na osnovu sistema matičnog vakcinalnog soja. Dostavlja se potvrda o tome da je upotrijebljeni bakteriofag litički.

V.1.5.4.4. Nepostojanje gena rezistencije i nepostojanje gena koji se kodiraju za faktore virulencije prikazuje se na svim matičnim vakcinalnim sojevima.

V.1.5.4.5. Indikacija je profilaktičko, metafilaktičko i/ili terapijsko liječenje jedne, ili više određenih infekcija, ili zaraznih bolesti. Efikasnost liječenja povezana je sa litičkom aktivnosti bakteriofaga kojom se povezuje baktericidna aktivnost tih bakteriofaga s specifičnošću bakterijskog soja u pitanju.

V.1.5.4.6. Genetska modifikacija opisuje se za genetski modifikovane bakteriofage.

#### V.1.5.5. Veterinarski lijek dobiven nanotehnologijom

V.1.5.5.1. Nanotehnologija se prvenstveno smatra tehnologijom za stvaranje prenosnika hemijski sintetizovanih supstanci, ali može se raditi i o prenosnicima bioloških supstanci. Upotrebom nanočestica može se upravljati isporukom supstanci koje sadrže slabo topljive, ili toksične spojeve.

V.1.5.5.2. „Nanotehnologija” se odnosi na osmišljavanje, karakterizaciju i proizvodnju nanomaterijala upravljanjem oblikom i veličinom na nivou nanočestica (do oko 100 nm).

V.1.5.5.3. „Nanočestice” su čestice s jednom, ili dvije dimenzije na nanonivou.

V.1.5.5.4. U području veterine nanočestice za sistem za isporuku lijeka relevantne su kao „proizvodi dobijeni nanotehnologijom”: nanočestice se konjuguju s supstancama kako bi se promijenila farmakokinetička i/ili farmakodinamička svojstva. Ljekovi informacione RNK obavijaju se sistemima za isporuku na nivou nanočestica.

V.1.5.5.5. Uz zahtjeve za podatke o kvalitetu iz odjeljka II. ili III. primjenjuju se i sljedeći zahtjevi:

(a) određuje se distribucija veličine čestica;

(b) upotrebljava se odgovarajuće *in vitro* ispitivanje njihove funkcije i mogućeg kapaciteta isporuke (ako se upotrebljavaju kao sistem za isporuku lijeka).

V.1.5.5.6. U vezi s bezbjednošću, vrste opasnosti koje se javljaju pri upotrebi nanočestica za isporuku lijekova mogu biti drugačije od uobičajenih opasnosti koje proizlaze iz hemikalija u klasičnim matricama isporuke. Zbog toga se razmatraju sljedeći aspekti u vezi sa bezbjednošću:

(a) nanočestice za isporuku lijeka mogu uticati na toksičnost lijeka. Toksičnost aktivne supstance ima presudnu ulogu u bezbjednosti proizvoda, ali potrebno je razmotriti i toksičnost nanočestica za isporuku lijeka, jer one mogu uzrokovati određene rizike (aglomeracija, citotoksičnost), prenijeti nečistoće adsorpcijom, stvoriti toksične materijale degradacijom, ili rastvaranjem, ili mogu proći kroz fiziološku barijeru (hematoencefalnu barijeru, fetoplacentnu barijeru, ćelijsku membranu i jezgenu ovojnicu, itd.). U tom kontekstu:

i. u slučaju prolaska kroz fiziološku barijeru ispituje se efekat nanočestica za isporuku lijeka na odgovarajuće organe;

ii. ispituje se efekat aglomeracija u različitim ciljnim organima, s posebnim fokusom na rizik od embolije u manjim krvnim sudovima;

iii. pitanja bezbjednosti nanočestica za isporuku lijekova mogu biti povezana sa kumulativnim efektom, profilom degradacije, ili postojanosti u tijelu sa negativnim efektima na funkcije ciljnih organa;

iv. pitanja bezbjednosti mogu se odnositi i na nivo ćelije. Ćelije možda neće uvijek uspjeti da eliminišu nanočestice koje prođu kroz ćelijsku membranu, što može dovesti do citotoksičnosti, posebno indukcijom oksidativnog stresa. Toksikološke analize koje je potrebno sprovesti moraju biti u mogućnosti da ocijene tu citotoksičnost i povezane aspekte, kao što je nastanak toksičnih slobodnih radikala i biološka postojanost;

(b) toksikološki profili aktivnih supstanci koje se nalaze u nanočesticama za isporuku lijeka mogu se razlikovati, jer se mogu distribuirati na različite načine u razne unutrašnje organe (različiti nivo rastvaranja u biološkim matricama), ili jer mogu neočekivano proći kroz različite biološke barijere u tijelu, kao što je moždana barijera;

(c) neželjene reakcije povezane s aktivnim supstancama mogu biti pojačane kada se supstance isporučuju putem nanočestica;

(d) pitanja imunološke bezbjednosti kao što su imunotoksičnost (direktno oštećenje imunoloških ćelija), imunostimulacija, imunosupresija i imunomodulacija (kao što je aktivacija komplementarnog sistema, upala, aktivacija urođenog, ili adaptivnog imuniteta) već su identifikovana kod nanoljekova;

(e) potrebno je razmotriti sposobnost nanočestica da uzrokuju upalne, ili alergijske reakcije. Mogućnost prodiranja u krvotok i uzrokovanja upalnih reakcija može dovesti do diseminirane intravaskularne koagulacije, ili fibrinolize s daljim posljedicama, kao što je tromboza. Zato je potrebno provjeriti hemokompatibilnost nanočestica.

#### **V.1.5.6. Proizvodi namijenjeni *antisense* RNK terapiji i terapiji RNK interferencijom**

V.1.5.6.1. Proizvodi namijenjeni *antisense* terapiji i terapiji interferencijom mogu se proizvesti sintezom, ili rekombinantnim tehnikama.

V.1.5.6.2. *Antisense* RNK jednolančana je RNK koja je komplementarna informacionoj RNK koja kodira protein i sa kojom stvara hibrid, čime se blokira njena translacija u protein.

V.1.5.6.3. RNK interferencija biološki je proces u kojem molekule RNK inhibiraju ekspresiju, ili translaciju gena neutralizacijom ciljnih molekula informacione RNK.

V.1.5.6.4. Uz zahtjeve za podatke iz odjeljka II. ili III. primjenjuju se i sljedeći zahtjevi:

(a) određuje se minimalna količina segmenata RNK po volumnom udjelu u okviru kontrolnih ispitivanja gotovog proizvoda, kao i potvrde da segmenti RNK predstavljaju tačan niz;

(b) za određene proizvode namijenjene *antisense* terapiji koji spadaju u odjeljak II. ovog Priloga može biti potrebna analiza potencije za ispitivanje prije puštanja u promet;

(c) ispitivanja stabilnosti uključuju ispitivanje za praćenje stope degradacije segmenata RNK tokom vremena;

(d) za proizvode namijenjene *antisense* RNK terapiji potrebno je razmotriti moguće štetne efekte zbog ciljnog, ili neciljnog vezanja, kao i moguće štetne efekte koji se ne odnose na *antisense*, npr., akumulaciju, upalne reakcije i vezanje aptamera;

(e) za proizvode namijenjene terapiji RNK interferencijom potrebno je razmotriti moguće štetne efekte neciljne interferencije (zbog pozitivnog lanca interferencione RNK), kao i mogućnost prolaska kroz krvno-moždanu barijeru i uzrokovanja poremećaja srednjeg nervnog sistema;

(f) za proizvode namijenjene *antisense* RNK terapiji i terapiji RNK interferencijom koji su namijenjeni genskim terapijama potrebno je razmotriti zahtjeve za veterinarske lijekove namijenjene genskim terapijama.

#### **Glavni dokument za antigen vakcine**

Za pojedine imunološke veterinarske lijekove, i odstupajući od odjeljka III.b dijela 2., uvodi se koncept glavnog dokumenta za antigen vakcine.

##### **V.2.1. Načela**

V.2.1.1. Za potrebe ovog Priloga glavni dokument za antigen vakcine samostalan je dio dokumentacije zahtjeva za izdavanje dozvole za stavljanje u promet vakcina, koji sadrži sve relevantne informacije o kvalitetu svake od aktivnih supstanci koja je dio veterinarskog lijeka.

Samostalni dio može biti zajednički za jedno, ili više monovalentnih i/ili kombinovanih vakcina koje dostavlja isti podnosilac zahtjeva, ili nosilac dozvole za stavljanje u promet.

V.2.1.2. Upotreba glavnog dokumenta za antigen vakcine nije obavezna. Za kombinovane vakcine navode se antigeni vakcina koji se uključuju u glavne dokumente za antigen vakcine i potreban je zaseban glavni dokument za antigen vakcine za pojedini antigen vakcina.

V.2.1.3. Dostavljanje i odobrenje glavnog dokumenta za antigen vakcine mora biti usklađeno sa relevantnim smjernicama koje objavljuje Agencija.

## V.2.2. Sadržaj

Dokumentacija glavnog dokumenta za antigen vakcine sadrži informacije iz dijelova od V.2.2.1. do V.2.3.3. izvedene iz relevantnih odjeljaka dijela 1. (Sažetak dokumentacije) i dijela 2. (Dokumentacija o kvalitetu) kako je navedeno u odjeljku III.b ovog Priloga:

### V.2.2.1. Sažetak dokumentacije (dio 1.)

Navode se naziv i adresa proizvođača i postrojenja uključenih u različite faze proizvodnje i kontrole aktivne supstance zajedno sa kopijama odgovarajućih dozvola za proizvodnju.

### V.2.2.2. Kvalitativni i kvantitativni podaci o sastojcima (dio 2.A)

Navodi se kompletan i tačan naziv aktivne supstance (npr., virusni ili bakterijski soj, antigen) na isti način na koji je naveden u svim gotovim proizvodima. Navode se informacije o razvoju proizvoda relevantne za aktivnu supstancu.

### V.2.2.3. Opis metode proizvodnje (dio 2.B)

Navodi se opis metode proizvodnje aktivne supstance, uključujući validaciju najvažnijih faza proizvodnje i, prema potrebi, obrazloženje svih predloženih načina međučuvanja. Za inaktivisane vakcine navode se podaci relevantni za inaktivaciju aktivne supstance, uključujući validaciju procesa inaktivacije.

### V.2.2.4. Proizvodnja i kontrola polaznih materijala (dio 2.C)

V.2.2.4.1. Primjenjuju se standardni zahtjevi koji su opisani u odjeljku III.b.2.C i koji su relevantni za aktivnu supstancu.

V.2.2.4.2. Navode se informacije o aktivnoj supstanci (npr., virusni/bakterijski soj), supstratu (ćelije, medijum za uzgoj) i svim sirovinama (u farmakopeji, ili ne u farmakopeji, biološke ili nebiološke) koje se upotrebljavaju u proizvodnji aktivne supstance.

V.2.2.4.3. Dokumentacija obuhvata specifikacije, informacije o sprovedenim procesima i o ispitivanjima koja treba sprovesti radi kontrole kvaliteta svih serija polaznih materijala i rezultate za jednu seriju za sve korišćene komponente.

V.2.2.4.4. Dostavlja se procjena rizika od transmisivne spongiformne encefalopatije i stranih agensa, ako je primjenjivo. Ciljne vrste koje se zadržavaju za gotove proizvode s upućivanjem na glavni dokument za antigen vakcine razmatraju se u procjeni rizika od transmisivne spongiformne encefalopatije i stranih agensa. U glavni dokument za antigen vakcine mogu se dodati upozorenja, ili ograničenja zavisno od navedenih informacija, koja se mogu umanjiti tokom analize rizika na nivou gotovog proizvoda.

V.2.2.4.5. Ako se aktivna supstanca dobija rekombinantnim tehnikama, navode se svi odgovarajući relevantni podaci o genetski modifikovanim virusima/bakterijama.

### V.2.2.5. Kontrolna ispitivanja tokom proizvodnog procesa (dio 2.D)

Standardni zahtjevi iz odjeljka III.b.2.D primjenjuju se na kontrolna ispitivanja koja se sprovode tokom proizvodnje aktivne supstance, uključujući validacije važnih kontrolnih ispitivanja i, prema potrebi, svih predloženih načina međučuvanja (prije miješanja).

### V.2.2.6. Ujednačenost među serijama (dio 2.F)

Standardni zahtjevi iz odjeljka III.b.2.F primjenjuju se za dokazivanje ujednačenosti u proizvodnji antigena.

#### V.2.2.7. Stabilnost (dio 2.G)

Primjenjuju se standardni zahtjevi iz odjeljka III.b.2.G za dokazivanje stabilnosti antigena i, prema potrebi, svih načina međučuvanja.

#### V.2.3. Procjena i sertifikacija

V.2.3.1. Za vakcine koje sadrže nove antigene vakcina kod kojih još ne postoji glavni dokument za antigen vakcine podnosilac zahtjeva Agenciji dostavlja cjelokupnu dokumentaciju zahtjeva za dozvolu za stavljanje u promet, uključujući sve glavne dokumente za antigen vakcine za svaki pojedini antigen vakcine za koji je namijenjena primjena glavnog dokumenta za antigen vakcina. Agencija obavlja naučnu i tehničku procjenu svakog glavnog dokumenta za antigen vakcine. Pozitivna procjena rezultira sertifikatom o usklađenosti sa zakonodavstvom Unije za svaki glavni dokument za antigen vakcine, uz koji se izdaje izvještaj o procjeni. Sertifikat je validan na teritoriji čitave Unije.

V.2.3.2. Dio V.2.3.1. primjenjuje se i na svaku vakcinu koja se sastoji od nove kombinacije antigena vakcina, bez obzira na to je li jedan, ili više tih antigena vakcina dio vakcina koja su već odobrena u Uniji, ili ne.

V.2.3.3. Izmjene sadržaja glavnog dokumenta za antigen vakcina za vakcinu odobrenu u Uniji podliježu naučnoj i tehničkoj procjeni koju obavlja Agencija. U slučaju pozitivne procjene, Agencija izdaje sertifikat o usklađenosti sa zakonodavstvom Unije za glavni dokument za antigen vakcina. Sertifikat je validan na teritoriji čitave Unije.

### V.3. Dokumentacija za više sojeva

V.3.1. Za određene imunološke veterinarske lijekove, i odstupajući od odredbi odjeljka III.b dijela 2., uvodi se koncept dokumentacije za više sojeva.

V.3.2. Dokumentacija za više sojeva je dokumentacija koja sadrži relevantne podatke za jedinstvenu i temeljnu naučnu procjenu različitih opcija sojeva, ili kombinacija sojeva na osnovu koje se može izdati dozvola za inaktivisane vakcine protiv antigeno-varijabilnih virusa, ili bakterija za koje su potrebne brze ili česte promjene sastava formulacija vakcina, kako bi se obezbijedila efikasnost u pogledu epidemiološke situacije na terenu. U skladu sa epidemiološkom situacijom kojoj je vakcina namijenjena može se odabrati nekoliko sojeva među sojevima koji su uključeni u dokumentaciju za formulaciju konačnog proizvoda.

V.3.3. Svaka dokumentacija za više sojeva primjenjiva je samo na jednu vrstu virusa, rod bakterija, ili vektor određene bolesti; mješavine raznih virusa koji pripadaju različitim porodicama, rodovima, vrstama, ili bakterije koje pripadaju različitim porodicama, ili rodovima ne mogu se odobriti u kontekstu dokumentacije za više sojeva.

V.3.4. Agencija mora potvrditi prihvatljivost pristupa dokumentacije za više sojeva za nove zahtjeve za dozvolu za stavljanje u promet uz dokumentaciju za više sojeva kod kojih još ne postoji odobrena vakcina za više sojeva za određeni virus/bakteriju/bolest prije dostavljanja zahtjeva.

V.3.5. Dokumentacija za više sojeva dostavlja se u skladu sa relevantnim smjernicama koje objavljuje Agencija.

### V.4. Platformska tehnologija vakcina

#### V.4.1. Načela

V.4.1.1. Platformska tehnologija vakcina skup je tehnologija kojima je zajednička upotreba „temelnog” prenosnika, ili vektora koji se modifikuje različitim antigenima, ili skupovima antigena za pojedinu vakcinu koja se izvodi iz platforme. To uključuje, ali nije ograničeno na

platforme na osnovu proteina (čestice slične virusima), platforme DNK vakcina, platforme na osnovu informacione RNK, replikone (samoreplikujuća RNK) i vakcine virusnih i bakterijskih vektora.

V.4.1.2. Zahtjevi za izdavanje dozvole za stavljanje u promet imunoloških veterinarskih lijekova koji se proizvode na osnovu platformske tehnologije vakcina podložni su nižim zahtjevima podataka. Cjelokupna dokumentacija potrebna je za prvi proizvod proizvođača na osnovu određene platformske tehnologije za određenu ciljnu vrstu. U trenutku dostavljanja prve (cjelokupne) dokumentacije na osnovu platformske tehnologije podnosilac zahtjeva istovremeno može dostaviti „glavni dokument platformske tehnologije” koji sadrži sve podatke o platformi za koju postoji razumna naučna bezbjednost da se neće promijeniti nezavisno od antigena/gena koji se dodaju na platformu. Priroda podataka koje je potrebno uključiti u glavni dokument platformske tehnologije zavisi od vrsti platforme.

V.4.1.3. Kada se glavni dokument platformske tehnologije potvrdi, ta se potvrda može upotrijebiti za ispunjenje relevantnih zahtjeva podataka pri naknadnim zahtjevima za izdavanje dozvole za stavljanje u promet na osnovu iste platforme i za istu ciljnu vrstu.

#### V.4.2. Procjena i sertifikacija

V.4.2.1. Glavni dokumenti platformske tehnologije dostavljaju se u skladu sa relevantnim smjernicama koje objavljuje Agencija. Agencija obavlja naučnu i tehničku procjenu svakog glavnog dokumenta platformske tehnologije. Pozitivna procjena rezultira sertifikatom o usklađenosti sa zakonodavstvom Unije za svaki glavni dokument platformske tehnologije, uz koji se izdaje izvještaj o procjeni. Sertifikat je validan na teritoriji čitave Unije.

V.4.2.2. Izmjene sadržaja glavnog dokumenta platformske tehnologije za vakcinu odobrenu u Uniji podliježu naučnoj i tehničkoj procjeni koju sprovodi Agencija.

V.4.2.3. U slučaju pozitivne procjene Agencija izdaje sertifikat o usklađenosti sa zakonodavstvom Unije za glavni dokument platformske tehnologije.

### V.5. Odobreni homeopatski veterinarski lijekovi

#### V.5.1. Kvalitet (dio 2.)

Odredbe iz odjeljka II.2. Dio 2. odnosi se na dokumentaciju za dozvolu za homeopatske veterinarske lijekove iz člana 85. stava 2. sa sljedećim izmjenama.

#### V.5.2. Terminologija

Latinski naziv za homeopatsku izvornu tinkturu opisanu u dokumentaciji zahtjeva za izdavanje dozvole za stavljanje u promet u skladu je s latinskim naslovom u Evropskoj farmakopeji, ili, ako ona nije dostupna, u službenoj farmakopeji države članice. Ako je to relevantno, daju se tradicionalni nazivi koji se upotrebljavaju u svakoj državi članici.

#### V.5.3. Kontrola polaznih materijala

Podaci i dokumenti o polaznim materijalima, odnosno svim materijalima koji se koriste, uključujući sirove i posredne materijale sve do konačnog razređenja koje treba umiješati u gotovi odobreni homeopatski veterinarski lijek, a koji prate zahtjev, treba da budu dopunjeni dodatnim podacima o homeopatskoj tinkturi.

Opšti zahtjevi u pogledu kvaliteta primjenjuju se na sve polazne i sirove materijale kao i prelazne faze proizvodnog procesa sve do konačnog razređenja koje treba umiješati u gotovi homeopatski proizvod. Ako je prisutna toksična komponenta, potrebno je kontrolisati, po mogućnosti u konačnom razređenju. Ako to nije moguće zbog visokog stepena razređenja, toksičnu komponentu potrebno je kontrolisati u ranijoj fazi. Svaka faza proizvodnog procesa od polaznih materijala do konačnog razređenja koji se miješaju u gotovi proizvod mora biti u potpunosti opisana.

Kod razređenja te se faze razređenja odvijaju u skladu sa homeopatskim metodama proizvodnje utvrđenim u relevantnoj monografiji Evropske farmakopeje ili, ako ona nije dostupna, u službenoj farmakopeji države članice.

#### **V.5.4. Kontrolna ispitivanja gotovog proizvoda**

Opšti zahtjevi u pogledu kvaliteta odnose se na gotove homeopatske veterinarske lijekove. Podnosilac zahtjeva mora u potpunosti opravdati svaki izuzetak.

Potrebno je sprovesti identifikaciju i analizu svih toksikološki značajnih sastojaka. Ako je opravdano da identifikacija i/ili analiza svih toksikološki značajnih sastojaka nije moguća, npr., zbog njihovog razređenja u gotovom proizvodu, kvalitet se dokazuje potpunom validacijom postupka proizvodnje i razređivanja.

#### **V.5.5. Ispitivanja stabilnosti**

Potrebno je dokazati stabilnost gotovog proizvoda. Podaci o stabilnosti homeopatskih izvornih tinktura uopšteno su prenosivi na razređenja/pojačanja dobijena od njih. Ako zbog stepena razređenja nije moguća identifikacija, ili analiza aktivne supstance, moguće je uzeti u obzir podatke o stabilnosti farmaceutskog oblika.

#### **V.5.6. Dokumentacija o bezbjednosti (dio 3.)**

Dio 3. odnosi se na homeopatske veterinarske lijekove iz člana 4. stava 10. ove Regulative sa sljedećim specifikacijama, ne dovodeći u pitanje odredbe Regulative Komisije (EU) br. 37/2010<sup>7</sup> o farmakološki aktivnim supstancama i njihovoj klasifikaciji u odnosu na najveće dozvoljene količine rezidua u hrani životinjskog porijekla.

Potrebno je opravdati bilo kakvu izostavljenu informaciju, npr., potrebno je opravdati zašto je moguće odobriti prihvatljivi nivo bezbjednosti, iako neke studije nedostaju.

### *PRILOG III.*

#### **POPIS OBAVEZA IZ ČLANA 136. STAVA 1.**

1. obaveza podnosioca zahtjeva da pruži tačne informacije i dokumentaciju, kako je navedeno u članu 6. stavu 4.;
2. obaveza pružanja, u zahtjevu podnesenom u skladu s članom 62., podataka iz stava 2. tačke (b) tog člana;
3. obaveza usklađenosti s uslovima iz člana 23. i 25.;
4. obaveza usklađenosti s uslovima uključenim u dozvolu za stavljanje veterinarskog lijeka u promet, kako je navedeno u članu 36. stavu 1.;
5. obaveza uvođenja svih potrebnih izmjena uslova dozvole za stavljanje u promet kako bi se u obzir uzeo tehnički i naučni napredak, te kako bi se omogućilo da se veterinarski lijekovi proizvode i provjeravaju pomoću opšteprihvaćenih naučnih metoda, kako je predviđeno u članu 58. stavu 3.;
6. obaveza održavanja ažurnim sažetka karakteristika lijeka, uputstva za lijek i obilježavanja u skladu s aktuelnim naučnim saznanjima, kako je predviđeno u članu 58. stavu 4.;
7. obaveza evidentiranja u bazi podataka o lijekovima datuma stavljanja njegovih odobrenih

---

<sup>7</sup> Regulativa Komisije (EU) br. 37/2010 od 22. decembra 2009. o farmakološki aktivnim supstancama i njihovoj klasifikaciji u odnosu na najveće dozvoljene količine rezidua u hrani životinjskog porijekla (SL L 15, 20.1.2010., str. 1.).

veterinarskih lijekova u promet i informacija o dostupnosti za svaki veterinarski lijek u svakoj relevantnoj državi članici te, u zavisnosti od slučaja, datuma eventualne suspenzije ili ukidanja datih dozvola za stavljanje u promet, kao i podataka o obimu prodaje proizvoda, kako je predviđeno u članu 58. stavu 6. odnosno stavu 11.;

8. obaveza da se u određenom roku na zahtjev nadležnog tijela ili Agencije dostave svi podaci kojima se pokazuje da je odnos koristi i rizika i dalje pozitivan, kako je predviđeno u članu 58. stavu 9.;
9. obaveza pružanja svih novih informacija koje bi mogle dovesti do izmjena uslova dozvole za stavljanje u promet, obaveza obavještanja o svim zabranama ili ograničenjima koje odrede nadležna tijela bilo koje zemlje u kojoj je veterinarski lijek stavljen u promet, ili obaveza pružanja svih informacija koje bi mogle uticati na procjenu rizika i koristi proizvoda, kako je predviđeno u članu 58. stavu 10.;
10. obaveza stavljanja veterinarskog lijeka u promet u skladu sa sadržajem sažetka karakteristika lijeka i obilježavanjem, te uputstvom za lijek, kako je navedeno u dozvoli za stavljanje u promet;
11. obaveza evidentiranja i izvješćivanja o sumnjama na neželjene događaje za njihove veterinarske lijekove, u skladu s članom 76. stavom 2.;
12. obaveza prikupljanja posebnih podataka iz oblasti farmakovigilance uz podatke navedene u članu 73. stavu 2. i s prosvjedima studija o praćenju nakon stavljanja u promet, u skladu s članom 76. stavom 3.;
13. obaveza obezbjeđivanja da su javne objave koje se odnose na informacije iz oblasti farmakovigilance objektivne i da ne dovode u zabludu, te da se o njima obavještava Agencija, kako je predviđeno u članu 77. stavu 11.;
14. obaveza vođenja sistema farmakovigilance za ispunjavanje zadataka iz oblasti farmakovigilance, uključujući održavanje glavnog dokumenta o sistemu farmakovigilance u skladu s članom 77.;
15. obaveza da se na zahtjev Agencije dostavi kopija glavnog dokumenta o sistemu farmakovigilance, kako je predviđeno u članu 79. stavu 6.;
16. obaveza sprovođenja postupka upravljanja alertima i bilježenja rezultata i ishoda tog postupka u skladu s članom 81. stavovima 1. i 2.;
17. obaveza pružanja Agenciji svih dostupnih informacija koje se odnose na upućivanje radi zaštite interesa Unije, kako je navedeno u članu 82. stavu 3.

#### *PRILOG IV.*

### **KORELACIONA TABELA**

Direktiva 2001/82/EZ	Ova Regulativa
Član 1	Član 4
Član 2. stav 1.	Član 2. stav 1.
Član 2. stav 2.	Član 3
Član 2 stav 3	Član 2. stavovi 2., 3., i 4.
Član 3	Član 2 stav 4
Član 4 stav 2	Član 5 stav 6
Član 5	Član 5



Član 5 stav 1 druga rečenica	Član 38 stav 3
Član 5 stav 2	Član 58 stav 1
Član 6 stavovi 1 i 2	Član 8 stav 3
Član 6 stav 3	Član 8 stav 4
Član 7	Član 116
Član 8	Član 116
Član 8 treća rečenica	
Član 9	Član 9
Član 10	Član 112
Član 11	Članovi 113, 114, 115
Član 12	Član 8
Član 13 stav 1	Član 18
Član 13 stav 2	Član 4 stavovi 8 i 9
Član 13 stavovi 3 i 4	Član 19
Član 13 stav 5	Članovi 38, 39 i 40
Član 13 stav 6	Član 41
Član 13a	Član 22
Član 13b	Član 20
Član 13c	Član 21
Član 14	Član 35
Član 16	Član 85
Član 17	Član 86
Član 18	Član 87
Član 19	Član 85
Član 20	Član 85
Član 21 stav 1	Član 47
Član 21 stav 2	Član 46
Član 22	Član 48
Član 23	Članovi 28 i 29
Član 24	Član 30
Član 25	Član 33
Član 26 stav 3	Članovi 25 i 26
Član 27	Član 58
Član 27a	Član 58 stav 6
Član 27b	Član 60
Član 28	Član 5 stav 2
Član 30	Član 37
Član 31	Članovi 142 i 143
Član 32	Članovi 49 i 52
Član 33	Član 54
Član 35	Član 82
Član 36	Član 83
Član 37	Član 84
Član 38	Član 84
Član 39	Član 60
Član 40	Član 129
Član 44	Član 88
Član 45	Član 89

Član 46	Član 90
Član 47	Član 90
Član 48	Član 92
Član 49	Član 90
Član 50	Članovi 93 i 96
Član 50a	Član 95
Član 51	Član 89
Član 52	Član 97
Član 53	Član 97
Član 55	Član 97
Član 56	Član 97
Član 58	Članovi 10 i 11
Član 59	Član 12
Član 60	Član 11 stav 4
Član 61	Stav 14
Član 64	Član 16
Član 65	Članovi 99 i 100
Član 66	Član 103
Član 67	Član 34
Član 68	Član 103
Član 69	Član 108
Član 70	Član 111
Član 71	Član 110
Član 72	Član 73
Član 73	Članovi 73 i 74
Član 74	Član 78
Član 75	Član 77
Član 76	Član 79
Član 78 stav 2	Član 130
Član 80	Član 123
Član 81	Član 127
Član 82	Član 128
Član 83	Članovi 129 i 130
Član 84	Član 134
Član 85 stavovi 1 i 2	Član 133
Član 85 stav 3	Članovi 119 i 120
Član 87	Član 79 stav 2
Član 88	Član 146
Član 89	Član 145
Član 90	Član 137
Član 93	Član 98
Član 95	Član 9 stav 2
Član 95a	Član 117