

PODACI IZ ČLANA 6 STAV 1 TAČKA a) OVOG PRAVILNIKA

1. Pravni osnov za zahtjev za izdavanje dozvole za lijek
2. Podnosioc zahtjeva:
 - 2.1. naziv i stalna adresu podnosioca zahtjeva i
 - 2.2. naziv i stalnu adresu proizvođača ili uvoznika gotovog veterinarskog lijeka i naziv i stalnu adresu proizvođača aktivnih supstanci;
 - 2.3. naziv i adresa mjesta na kojima se odvijaju različite faze proizvodnje, uvoza, kontrole i puštanja serije u promet (Šema povezanosti proizvođača za Crnu Goru)
3. Identifikacija veterinarskog lijeka
 - 3.1. naziv veterinarskog lijeka i anatomsko- terapijsko- hemijsko- veterinarska oznaka (ATCvet Code);
 - 3.2. aktivne supstance i, po potrebi, rastvarač
 - 3.3. jačinu ili, u slučaju imunološkog veterinarskog lijeka, biološka aktivnost, potencija ili titar
 - 3.4. farmaceutski oblik
 - 3.5. put primjene
 - 3.6. ciljne vrste
4. Podaci o proizvodnji i farmakovigilanci
 - 4.1 dokaz o dozvoli za proizvodnju ili sertifikat dobre proizvođačke prakse
 - 4.2 referentni broj glavnog dokumenta sistema farmakovigilance
5. Informacije o veterinarskom lijeku
 - 5.1 Predlog sažetka karakteristika lijeka sastavljen u skladu sa članom 12 ovog pravilnika
 - 5.2 Opis konačnog izgleda veterinarskog lijeka, uključujući pakovanje i obilježavanje
 - 5.3. Predloženi tekst sa podacima koje treba navesti na unutrašnjem pakovanju, spoljašnjem pakovanju i uputstvu za lijek u skladu sa čl. 13, 14, 15, 17, 20, 21 i 22 ovog pravilnika
6. Drugi podaci
 - 6.1 Listu zemalja u kojima je izdata dozvola za veterinarski lijek i u kojima su dozvole povučene
 - 6.2 Kopije svih sažetaka karakteristika lijeka izdatih u državama članicama Evropske unije
 - 6.3. Listu država u kojima je zahtjev podnesen ili odbijen
 - 6.4. Listu država članica Evropske unije u kojima je veterinarski lijek stavljen u promet
 - 6.5 Ekspertske izvještaje o kvalitetu, bezbjednosti i efikasnosti veterinarskog lijeka.

**TEHNIČKA DOKUMENTACIJA KOJA JE POTREBNA ZA DOKAZIVANJE
KVALITETA, BEZBJEDNOSTI I EFIKASNOSTI VETERINARSKOG LIJEKA**

Sadržaj

ODJELJAK I OPŠTA NAČELA I ZAHTJEVI

- I.1. Opšta načela
- I.2. Zahtjevi u pogledu sastava dosijea
 - I.2.1. Dio 1: Sažetak dosijea
 - 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 rezidua)
 - I.2.4. Dio 4: Dokumentacija o efikasnosti (pretkliničke studije i klinička ispitivanja)
 - I.2.5. Detaljni zahtjevi za različite vrste veterinarskih lijekova ili dokumentacije uz zahtjev za izdavanje dozvole za lijek

**ODJELJAK II ZAHTJEVI ZA VETERINARSKE LJEKOVE OSIM ZA BIOLOŠKE
VETERINARSKE LJEKOVE**

- II.1. Dio 1.: Sažetak dosijea
- II.2. Dio 2.: Dokumentacija o kvalitetu (fizičko-hemijski, biološki ili mikrobiološki podaci)
 - II.2A. Opis lijeka
 - II.2A1. Kvalitativni i kvantitativni sastav
 - II.2A2. Razvoj lijeka
 - II.2B. Opis proizvodnog postupka
 - II.2C. Proizvodnja i kontrola polaznih materijala
 - II.2C1. Aktivne supstance
 - II.2C1.1. Aktivne supstance navedene u farmakopejama
 - II.2C1.2. Aktivne supstance koje nijesu navedene u farmakopeji
 - II.2C1.3. Fizičko-hemijska svojstva koja mogu da utiču na bioraspoloživost
 - II.2C2. Pomoćne supstance
 - II.2C3. Pakovanje (kontejneri i sistemi zatvaranja)
 - II.2C3.1. Aktivna supstanca
 - II.2C3.2. Gotovi lijek
 - II.2C4. Supstance biološkog porijekla
 - II.2D. Kontrolna ispitivanja koja se sprovode na izolovanim međuproizvodima tokom proizvodnog procesa
 - II.2E. Kontrolna ispitivanja gotovog lijeka
 - II.2E1. Opšte karakteristike gotovog lijeka
 - II.2E2. Identifikacija i analiza aktivnih supstanci
 - II.2E3. Identifikacija i analiza komponenti pomoćnih supstanci
 - II.2E4. Mikrobiološke kontrole
 - II.2E5. Konzistentnost proizvedenih serija
 - II.2E6. Ostale kontrole
 - II.2F. Ispitivanja stabilnosti
 - II.2F1. Aktivne supstance
 - II.2F2. Gotov lijek
 - II.2G. Ostali podaci

II.3 Dio 3: Dokumentacija o bezbjednosti (ispitivanja bezbjednosti i rezidua)

II.3A. Ispitivanja bezbjednosti

II.3A1. Precizna identifikacija lijeka i njegovih aktivnih supstanci

II.3A2. Farmakologija

II.3A2.1. Farmakodinamika

II.3A2.2. Farmakokinetika

II.3A3. Toksikologija

II.3A4. Ostali zahtjevi

II.3A4.1. Posebna ispitivanja

II.3A4.2. Opažanja kod ljudi

II.3A4.3. Razvoj rezistencije i vezani rizik kod ljudi

II.3A5. Bezbjednost po korisnika

II.3A6. Procjena rizika po životnu sredinu

II.3B. Ispitivanja rezidua

II.3B1. Identifikacija lijeka

II.3B2. Eliminacija rezidua (metabolizam i kinetika rezidua)

II.3B3. Analitička metoda za rezidue

II.4. Dio 4.: Dokumentacija o efikasnosti (pretkliničke studije i klinička ispitivanja)

II.4A. Pretkliničke studije

II.4A1. Farmakologija

II.4A1.1. Farmakodinamika

II.4A1.2. Farmakokinetika

II.4A2. Razvoj rezistencije i vezani rizik kod životinja

II.4A3. Određivanje i potvrda doze

II.4A4. Tolerancija kod ciljnih vrsta životinja

II.4B. Klinička ispitivanja

II.4B1. Opšta načela

II.4B2. Dokumentacija

II.4AB2.1. Rezultati pretkliničkih studija

II.4AB2.2. Rezultati kliničkih ispitivanja

ODJELJAK III ZAHTJEVI ZA BIOLOŠKE VETERINARSKE LJEKOVE

ODJELJAK III.a ZAHTJEVI ZA BIOLOŠKE VETERINARSKE LJEKOVE OSIM ZA IMUNOLOŠKE VETERINARSKE LJEKOVE

III.a.1. Dio 1.: Sažetak dosijea

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

III.a.2A. Opis lijeka

III.a.2A1. Kvalitativni i kvantitativni sastav

III.a.2A2. Razvoj lijeka

III.a.2A3. Karakterizacija

III.a.2A3.1. Pojašnjenje strukture i druge osobine

III.a.2A3.2. Nečistoće

III.a.2B. Opis postupka proizvodnje

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

III.a.2C1. Polazni materijali opisani u farmakopejama

III.a.2C2. Polazni materijali koji nijesu opisani u farmakopeji

III.a.2C2.1. Polazni materijali biološkog porijekla

III.a.2C2.2. Polazni materijali koji nijesu biološkog porijekla

- III.a.2D. Kontrola u toku procesa proizvodnje (procesna kontrola);
- III.a.2E. Kontrola gotovog lijeka
 - III.a.2E1. Specifikacija gotovog lijeka
 - III.a.2E2. Opis i validacija metoda ispitivanja za puštanje u promet
 - III.a.2E3. Referentni standardi ili materijali
- III.a.2F. Konzistentnost proizvedenih serija
 - III.a.2F1. Aktivna supstanca
 - III.a.2F2. Gotov lijek
- III.a.2G. Ispitivanja stabilnosti
- III.a.2H. Ostali podaci
- III.a.3. Dio 3.: Dokumentacija o bezbjednosti (ispitivanja bezbjednosti rezidua)
 - III.a.3A. Ispitivanja bezbjednosti
 - III.a.3A1. Precizna identifikacija lijeka i njegovih aktivnih supstanci:
 - III.a.3A2. Farmakologija
 - III.a.3A2.1. Farmakodinamika
 - III.a.3A2.2. Farmakokinetika
 - III.a.3A3. Toksikologija
 - III.a.3A3.1. Toksičnost jednokratne doze
 - III.a.3A3.2. Toksičnost nakon primene ponovljenih doza
 - III.a.3A3.3. Tolerancija kod ciljnih vrsta životinja
 - III.a.3A3.4. Reproductivna toksičnost i teratogenost
 - III.a.3A3.5. Genotoksičnost
 - III.a.3A3.6. Kancerogenost
 - III.a.3A3.7. Izuzeci
 - III.a.3A4. Ostali zahtjevi
 - III.a.3A4.1. Posebne studije
 - III.a.3A4.2. Opažanja kod ljudi
 - III.a.3A4.3. Razvoj rezistencije i vezani rizik kod ljudi
 - III.a.3A5. Bezbjednost po korisnika
 - III.a.3A6. Procjena rizika po životnu sredinu
 - III.a.3A6.1. Procjena rizika po životnu sredinu od veterinarskog lijeka koji ne sadrži ili se ne sastoji od genetski modificovanih organizama
 - III.a.3A6.2. Procjena rizika po životnu sredinu od veterinarskog lijeka koji sadrži ili se sastoji od genetski modificovanih organizama
 - III.a.3B. Ispitivanja rezidua
 - III.a.3B1. Identifikacija lijeka
 - III.a.3B2. Eliminacija rezidua
 - III.a.3B3. Analitička metoda za rezidue
- III.a.4. Dio 4.: Dokumentacija o efikasnosti (pretkliničke studije i klinička ispitivanja)
 - III.a.4A. Pretkliničke studije
 - III.a.4A1. Farmakologija
 - III.a.4A1.1. Farmakodinamika
 - III.a.4A1.2. Farmakokinetika
 - III.a.4A2. Razvoj rezistencije i povezan rizik kod životinja
 - III.a.4A3. Određivanje i potvrda doze
 - III.a.4A4. Tolerancija kod ciljnih vrsta životinja
 - III.a.4B. Klinička ispitivanja
 - III.a.4B1. Opšta načela
 - III.a.4B2. Dokumentacija
 - III.a.4B.21. Rezultati pretkliničkih studija

III.a.4B2.2. Rezultati kliničkih ispitivanja

ODJELJAK III.b ZAHTJEVI ZA IMUNOLOŠKE VETERINARSKE LJEKOVE

III.b.1. Dio 1.: Sažetak dosijea

III.b.2. Dio 2.: Dokumentacija o kvalitetu (fizičko-hemijski, biološki i mikrobiološki podaci)

III.b.2A. Opis lijeka

III.b.2A1. Kvalitativni i kvantitativni sastav

III.b.2A2. Razvoj lijeka

III.b.2B. Opis proizvodnog postupka

III.b.2C. Proizvodnja i kontrola polaznih materijala

III.b.2C1. Polazni materijali opisani u farmakopejama

III.b.2C2. Polazni materijali koji nijesu opisani u farmakopeji

III.b.2C2.1. Polazni materijali biološkog porijekla

III.b.2C2.2. Polazni materijali koji nijesu biološkog porijekla

III.b.2D. Kontrola u toku procesa proizvodnje (procesna kontrola);

III.b.2E. Kontrola gotovog lijeka

III.b.2F. Konzistentnost proizvedenih serija

III.b.2G. Ispitivanja stabilnosti

III.b.2H. Ostale informacije

III.b.3. Dio 3.: Dokumentacija o bezbjednosti (ispitivanja bezbjednosti i rezidua)

III.b.3A. Opšti zahtjevi

III.b.3B. Pretkliničke studije

III.b.3C. Klinička ispitivanja

III.b.3D. Procjena rizika po životnu sredinu

III.b.3E. Procjena za veterinarske lijekove koji sadrže ili se sastoje od genetski modificovanih organizama

III.b.3F. Ispitivanja rezidua koja se uključuju u pretkliničke studije

III.b.4. Dio 4.: Dokumentacija o efikasnosti (pretkliničke studije i klinička ispitivanja)

III.b.4A. Opšti zahtjevi

III.b.4B. Pretkliničke studije

III.b.4C. Klinička ispitivanja

ODJELJAK IV. USLOVI ZA POSEBNE VRSTE ZAHTJEVA ZA IZDAVANJE DOZVOLE ZA LJEK

IV.1. Zahtjev za generički veterinarski lijek

IV.2. Zahtjev za hibridni veterinarski lijek

IV.3. Zahtjev za veterinarski lijek koji sadrži kombinaciju aktivnih supstanci

IV.4. Zahtjev koji se bazira na informisanom pristanku

IV.5. Zahtjev koji se bazira na bibliografskim podacima

IV.6. Zahtjev za ograničeno tržište

IV.7. Zahtjev u posebnim okolnostima

ODJELJAK V. ZAHTJEVI ZA POSEBNE VRSTE VETERINARSKIH LJEKOVA

V.1. Veterinarski lijekovi za nove terapije

V.1.1. Opšti zahtjevi

V.1.2. Zahtjevi za kvalitet

V.1.3. Zahtjevi za bezbjednosnt

- V.1.4. Zahtjevi za efikasnost
- V.1.5. Posebni zahtjevi za podatke za posebne vrste lijekova za nove terapije
 - V.1.5.1. Načela
 - V.1.5.2. Veterinarski lijekovi za gensku terapiju
 - V.1.5.3. Veterinarski lijekovi za regenerativnu medicinu, tkivni inženjering i ćelijsku terapiju
 - V.1.5.4. Veterinarski lijek posebno dizajniran za bakteriofagnu terapiju
 - V.1.5.5. Veterinarski lijek dobijen nanotehnologijom
 - V.1.5.6. Lijekovi za RNK antisense terapiju i terapiju RNK interferencijom
- V.2. Glavni dosije o antigenu vektine (*Vaccine antigen master file*, VAMF)
- V.3. Dokumentacija za više sojeva
- V.4. Tehnologija platforme za vakcine
- V.5. Odobreni homeopatski veterinarski lijekovi

ODJELJAK I

OPŠTA NAČELA I ZAHTJEVI

I.1. Opšta načela

I.1.1. Dokumentacija koji se prilaže uz zahtjev za izdavanje dozvole za lijek dostavlja se u skladu sa zahtjevima iz ovog priloga, i smjernicama Evropske komisije.

I.1.2. U pripremi dosijea uz zahtjev za izdavanje dozvole za lijek, podnosilac zahtjeva uzima u obzir najnovija saznanja iz oblasti veterinarske medicine i naučne smjernice u vezi sa kvalitetom, bezbjednošću i efikasnošću veterinarskog lijeka koje je objavila EMA.

I.1.3. Kod veterinarskih lijekova za odgovarajuće djelove dosijea važe odgovarajuće monografije Evropske farmakopeje, uključujući opšte monografije i opšta poglavlja.

I.1.4. Proizvodni proces za aktivne supstance i gotov lijek treba da bude u skladu sa dobrom proizvođačkom praksom.

I.1.5. U zahtjev se uključuju sve bitne informacije za procjenu predmetnog veterinarskog lijeka, bilo da su povoljne ili nepovoljne za lijek. Posebno je važno navesti sve važne podatke o nepotpunim ili nedovršenim studijama ili ispitivanjima veterinarskog lijeka.

I.1.6. Farmakološke i toksikološke studije, studije o reziduama i pretkliničke studije bezbjednosti vrše se u skladu sa odredbama dobre laboratorijske prakse (engl. Good Laboratory Practice - GLP) u skladu sa Direktivom 2004/10/EC o harmonizaciji legislative koja se odnosi na primjenu principa dobre laboratorijske prakse i Direktivom 2004/9/EC Evropskog Parlamenta i Savjeta o inspekciji i verifikaciji dobre laboratorijske prakse (GLP).

I.1.7. Eksperimenti na životinjama se izvode u skladu sa Direktivom 2010/63/EU o zaštiti životinja koje se koriste u naučne svrhe, bez obzira mjesto izvođenja eksperimenta.

I.1.8. U dosijeu se u zasebnom dokumentu navodi procjena rizika po životnu sredinu povezana sa puštanjem u promet veterinarskih lijekova koji sadrže ili se sastoje od genetski modificovanih organizama (GMO) u smislu člana 2. Direktive 2001/18/EC kojom se uređuje puštanje genetski modificovanih organizama u životnu sredinu. Informacije se dostavljaju u skladu sa odredbama Direktive 2001/18/EC i smjernicama Evropske Komisije.

I.1.9. U dijelu 1 dosijea uz zahtjev za izdavanje dozvole za lijek podnosilac zahtjeva potvrđuje da svi dostavljeni podaci od značaja za kvalitet, bezbjednost i efikasnost veterinarskog lijeka, uključujući javno dostupne podatke, ne podliježu zaštiti tehničke dokumentacije u Crnoj Gori i Evropskoj uniji.

I.2. Zahtjevi u pogledu sadržaja dosijea

Dosije uz zahtjev za izdavanje dozvole za veterinarski lijek mora da sadrži sljedeće djelove:

I.2.1. Dio 1: Sažetak dosijea

Dio 1 uključuje administrativne podatke o lijeku iz Priloga I ovog pravilnika, i to:

- (a) dio 1A: tačke 1 do 4 i 6.1 do 6.4;
- (b) dio 1B: tačka 5
- (c) dio 1C: tačka 6.5

U dijelu 1.B tačka 5.1., zahtjev u kojem se predlaže klasifikacija veterinarskog lijeka „bez veterinarskog recepta” mora da uključi kritički pregled karakteristika lijeka da bi se opravdala podobnost ovakve klasifikacije uzimajući u obzir bezbjednost kod ciljnih i neciljnih životinja, javno zdravlje i bezbjednost po životnu sredinu, prema pod uslovom da je:

1) je primjena veterinarskog lijeka ograničena na farmaceutske oblike za koje nije potrebno posebno znanje ili stručnost za upotrebu;

2) veterinarski lijek ne predstavlja direktan ili indirektan rizik za liječenu životinju ili životinje ili za druge životinje, za lice koje ga primjenjuje ili za životnu sredinu, čak i ako se primjenjuje nepravilno;

3) sažetak karakteristika veterinarskog lijeka ne sadrži upozorenja o mogućim ozbiljnim neželjenim događajima koji proizlaze iz pravilne upotrebe lijeka;

4) za veterinarski lijek ni za drugi proizvod koji sadrži istu aktivnu supstancu prethodno nije bilo učestale prijave neželjenih događaja;

5) sažetak karakteristika lijeka ne upućuje na kontraindikacije vezane za upotrebu tog lijeka u kombinaciji sa drugim veterinarskim lijekovima koji se obično upotrebljavaju bez recepta;

6) nema rizika po javno zdravlje zbog rezidua u hrani dobijenoj od liječenih životinja, čak i ako se veterinarski lijek upotrebljava nepravilno;

7) nema rizika po javno zdravlje ili zdravlje životinja zbog razvijanja rezistencije na supstance, čak i ako se veterinarski lijek koji sadrži takve supstance upotrebljava nepravilno.

Ekspertski izvještaj se priprema uzimajući u obzir naučna saznanja u vrijeme podnošenja zahtjeva. Izvještaj sadrži procjenu različitih testiranja i ispitivanja, koji čine dosije zahtjeva za izdavanje dozvole za lijek, i obuhvata sve aspekte od značaja za procjenu kvaliteta, bezbjednosti i efikasnosti veterinarskog lijeka. Sadrži detaljne rezultate testiranja i ispitivanja i precizne bibliografske reference. Dostavljaju se kopije navedenih bibliografskih bilješki.

Ekspertski izvještaji mora da potpiše i datira autor izvještaja, a potrebno je priložiti i podatak o obrazovanju, obuci i radnom iskustvu autora izvještaja. Potrebno je jasno navesti profesionalni odnos autora i podnosioca zahtjeva.

Ekspertski izvještaji i prilozi treba da sadrže tačno i jasno upućivanje na podatke koje se nalaze u tehničkoj dokumentaciji.

Kada se dio 2 predstavlja u obliku CTD dosijea, za ekspertski izvještaj o kvalitetu se upotrebljava sažetak izvještaja o kvalitetu (*engl. quality overall summary*, u daljem tekstu: QOS).

Ekspertski izvještaj za dio 3 i dio 4 mora da uključi i tabelarni prikaz sažetka sve tehničke dokumentacije i svih važnih 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 gotov veterinarski lijek uključuju informacije o proizvodnom procesu, karakterizaciji i osobinama, postupcima i zahtjevima kontrole kvaliteta, stabilnosti, kao i opisu sastava, razvoja i pakovanja veterinarskog lijeka.

2. Primjenjive su sve monografije, uključujući posebne monografije, opšte monografije i opšta poglavlja Evropske farmakopeje. Za imunološke veterinarske lijekove su primjenjive sve monografije, uključujući posebne monografije, opšte monografije i opšta poglavlja Evropske farmakopeje, osim ako je opravdano drugačije. Ako monografija Evropske farmakopeje ne postoji, primjenjuje se monografija države članice Evropske unije. Ako supstanca nije opisana ni u Evropskoj farmakopeji, ni u farmakopeji zemlje članice Evropske unije, može se prihvatiti usklađenost sa monografijom farmakopeje treće zemlje ako se dokaže njezina prikladnost; u takvim slučajevima podnosilac zahtjeva podnosi kopiju monografije, i po potrebu njen prevod. Prilažu se podaci koji pokazuju da monografija omogućuje odgovarajuću kontrolu kvaliteta supstance.

3. Ako se upotrebljavaju ispitivanja koja nijesu navedena u farmakopeji, treba opravdati njihovu upotrebu dostavljanjem dokaza da bi materijali, ako bi bili ispitani u skladu sa farmakopejom, ispunjavali zahtjeve u pogledu kvaliteta koje propisuje odgovarajuća monografija farmakopeje.

4. Kod svih postupaka ispitivanja za analizu i kontrolu kvaliteta treba uzeti u obzir uspostavljene smjernice i zahtjeve. Treba priložiti rezultate studija validacije. Svi postupci ispitivanja se opisuju dovoljno detaljno da se mogu ponoviti u kontrolnim ispitivanjima, koja se sprovode na zahtjev nadležnog organa i da nadležni organ može da ih pravilno procijeni. Na odgovarajući način se opisuje sva posebna oprema ili aparati koji bi se mogli upotrebljavati, po potrebi sa dijagramom. Uz formule laboratorijskih reagenasa se po potrebi, navode metode pripreme. Kod postupaka ispitivanja uključenih u Evropsku farmakopeju ili farmakopeju zemlje članice Evropske unije, umjesto opisa se može navesti precizno upućivanje na određenu farmakopeju.

5. Ako je dostupan, upotrebljava se hemijski i biološki referentni materijal Evropske farmakopeje. Ako se koriste drugi referentni preparati i standardi, moraju se identifikovati i detaljno opisati.

6. Farmaceutski podaci o kvalitetu (fizičko-hemijski, biološki ili mikrobiološki podaci) za aktivnu supstancu i/ili gotov lijek se mogu uključiti u dokumentaciju u obliku CTD dosijea.

7. Za biološke veterinarske lijekove, uključujući imunološke lijekove se u dosije uključuju podaci o rastvaračima koji su potrebni za izradu gotovog lijeka. Biološki veterinarski lijek se smatra jednim lijekom čak i kada je potrebno više od jednog rastvarača za pripremu različitih pripravaka gotovog lijeka, koji mogu da se primjenjuju različitim putem ili načinom primjene. Rastvarači koji se isporučuju sa biološkim veterinarskim lijekovima mogu da se pakuju zajedno sa aktivnom supstancom ili odvojeno.

8. U skladu sa Direktivom 2010/63/EU o zaštiti životinja koje se koriste u naučne svrhe i Evropskom konvencijom o zaštiti kičmenjaka koji se koriste u eksperimentalne i druge naučne svrhe, ispitivanja se izvode na način da se upotrebi najmanji broj životinja i da prouzrokuje najmanje bola, patnje, stresa ili trajnih oštećenja. Ako je moguće, upotrebljava se alternativno ispitivanje *in vitro* kada se njime mogu zamijeniti ili smanji upotreba životinja ili umanjiti patnja.

I.2.3. Dio 3: Dokumentacija o bezbjednosti (ispitivanja bezbjednosti i rezidua)

1. Dokumentacija o studijama bezbjednosti uključuje:

(a) objedinjeni izvještaj o ispitivanjima koja su bila sprovedena u skladu sa ovim dijelom, sa detaljnim upućivanjima na objavljenu literaturu koja sadrži objektivnu raspravu o svim dobijenim

rezultatima. Izostavljanje bilo kog navedenog testa ili ispitivanja i uključivanje neke alternativne vrste studije treba naznačiti i obrazložiti;

(b) po potrebi izjavu o usaglašenosti sa dobrom laboratorijskom praksom za pretkliničke studije bezbjednosti, i raspravu o doprinosu koji može da ima studija koja nije u skladu sa dobrom laboratorijskom praksom, na ukupnu procjenu rizika, i opravdanje za status neusaglašenosti sa dobrom laboratorijskom praksom.

2. Dosije uključuje:

(a) listu svih studija i ispitivanja uključenih u dosije;

(b) opravdanje za izostavljanje neke vrste studije i ispitivanja;

(c) obrazloženje za uključivanje alternativne vrste studije ili ispitivanja;

(d) raspravu o doprinosu koji može da ima studija koja nije u skladu sa dobrom laboratorijskom praksom, na ukupnu procjenu rizika, i opravdanje za status neusaglašenosti sa dobrom laboratorijskom praksom.

I.2.4. Dio 4: Dokumentacija o efikasnosti (pretkliničke studije i klinička ispitivanja)

1. Dokumentacija o efikasnosti uključuje svu pretkliničku i kliničku dokumentaciju, bilo da je povoljna ili nepovoljna za veterinarske lijekove, kako bi se omogućila potpuna objektivna procjena odnosa koristi i rizika lijeka.

2. Dosije o studijama o efikasnosti uključuje:

(a) objedinjeni izvještaj o ispitivanjima koja su bila sprovedena u skladu sa ovim dijelom, sa detaljnim upućivanjima na objavljenu literaturu koja sadrži objektivnu raspravu o svim dobijenim rezultatima. Izostavljanje bilo kog navedenog testa ili ispitivanja i uključivanje neke alternativne vrste studije treba naznačiti i obrazložiti;

(b) po potrebi izjavu o usaglašenosti sa dobrom laboratorijskom praksom za pretkliničke studije bezbjednosti, i raspravu o doprinosu koji može da ima studija koja nije u skladu sa dobrom laboratorijskom praksom, na ukupnu procjenu rizika, i opravdanje za status neusaglašenosti sa dobrom laboratorijskom praksom.

3. Dokumentacija uključuje sljedeće:

(a) listu svih studija uključenih u dosije;

(b) opravdanje za izostavljanje neke vrste studije;

(c) obrazloženje za uključivanje alternativne vrste studije.

4. Svrha ispitivanja koje opisuje ovaj dio je da se dokaže efikasnost veterinarskog lijeka. Sve tvrdnje podnosioca zahtjeva o svojstvu, efektu i upotrebi lijeka moraju da budu u potpunosti potkrijepljena rezultatima posebnih ispitivanja koji su priloženi uz zahtjev za izdavanje dozvole za lijek.

5. Sva ispitivanja efikasnosti se sprovode u skladu sa potpuno razmotrenim detaljnim protokolom koji se priprema u pisanom obliku prije početka ispitivanja. Dobrobit eksperimentalnih životinja mora da bude pod veterinarskim nadzorom i u potpunosti se uzima u obzir tokom izrade protokola ispitivanja i tokom sprovođenja ispitivanja.

6. Klinička ispitivanja (terenska ispitivanja) sprovode se u skladu s uspostavljenim načelima dobre kliničke prakse, osim ako je opravdano drugačije.

7. Prije početka 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 uz zahtjev za izdavanje dozvole za lijek su navedeni u sljedećim odjeljcima ovog Priloga:

(a) u odjeljku II su opisani standardizovani zahtjevi za veterinarske lijekove, osim za biološke veterinarske lijekove;

(b) u odjeljku III su opisani standardizovani zahtjevi za biološke veterinarske lijekove:

- u odjeljku III tačka a) su opisani standardizovani zahtjevi za biološke veterinarske lijekove osim za imunološke veterinarske lijekove;
- u odjeljku III tačka b) opisani su standardizovani zahtjevi za imunološke veterinarske lijekove;

(c) u odjeljku IV su opisani uslovi za posebne vrste zahtjeva za izdavanje dozvole za lijek;

(d) u odjeljku V su opisani zahtjevi za posebne vrste veterinarskih lijekova.

ODJELJAK II

ZAHTJEVI ZA VETERINARSKE LJEKOVE OSIM ZA BIOLOŠKE VETERINARSKE LJEKOVE

Na veterinarske lijekove osim na biološke veterinarske lijekove se primjenjuju sljedeći detaljni zahtjevi, osim ako je drugačije utvrđeno u odjeljku IV.

II.1. Dio 1: Sažetak dosijea

Vidjeti odjeljak I.

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

II.2.A. Opis lijeka

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

1. Kvalitativni sastav svih sastojaka lijeka podrazumijeva oznaku ili opis:

(a) aktivnih supstanci;

(b) pomoćnih supstanci (ekscipijenasa), sastojaka pomoćnih supstanci, bez obzira na njihovu prirodu ili upotrijebljenu količinu, uključujući boje, konzervanse, adjuvanse, stabilizatore, sredstva za zgušnjavanje, emulgatore, pojačivače ukusa i aromatične supstance;

(c) drugih sastojaka spoljašnjeg omotača veterinarskog lijeka, koji životinje gutaju ili im se daju na neki drugi način, kao što su kapsule, želatinske kapsule, intraruminalna sredstva;

(d) odgovarajućih podataka o unutrašnjem pakovanju i po potrebi spoljašnjem pakovanju, a ako je potrebno, i o načinu zatvaranja, zajedno sa podacima dodatnoj opremi za upotrebu ili davanje lijeka, koja se isporučuje zajedno sa lijekom.

2. Uobičajena terminologija koja se koristi prilikom opisivanja sastojaka veterinarskog lijeka, bez obzira na primjenu ostalih odredbi čl. 221 stav 1 i 236 zakona i člana 6 ovog pravilnika podrazumijeva:

(a) kod supstanci koje se nalaze u Evropskoj farmakopeji ili, ako nisu dostupne, farmakopeji zemlje Evropske unije, naslov u zaglavlju monografije sa pozivom na navedenu farmakopeju;

(b) kod ostalih supstanci, međunarodni nezaštićeni naziv (u daljem tekstu: INN) koji je preporučila Svjetska zdravstvena organizacija (World Health Organisation, u daljem tekstu: WHO), koji može biti povezan sa drugim nezaštićenim nazivom ili ako ovaj naziv ne postoji, tačnu naučnu oznaku;

(c) konstituenti koji nemaju međunarodni nezaštićeni naziv niti tačnu naučnu oznaku opisuju se izjavom kako i od čega su pripremljeni, dopunjenom, po potrebi i drugim odgovarajućim podacima;

(d) kod boja, oznaku 'E' u skladu sa Direktivom 2009/35/EC Evropskog parlamenta i Savjeta o bojama koje mogu da budu dodate u lijekove.

3. Za podatke o kvantitativnom sastavu svih aktivnih i pomoćnih supstanci veterinarskog lijeka, u zavisnosti od farmaceutskog oblika, navodi se masa ili broj jedinica biološke aktivnosti, po jedinici doze ili jedinici mase ili zapremine svake aktivne i pomoćne supstance.

4. Jedinice biološke aktivnosti se upotrebljavaju za supstance koje nije moguće hemijski definisati. Koristi se međunarodna jedinica biološke aktivnosti, ako postoji. Ako nije definisana međunarodna jedinica, jedinice biološke aktivnosti izražavaju se na način da daju nedvosmislene podatke o aktivnosti supstanci koristeći jedinice Evropske farmakopeje, gdje je primjenjivo.

5. Kvantitativni sastav se dopunjuje sljedećim podacima:

(a) kod jednodoznih preparata: masom ili jedinicama biološke aktivnosti za svaku aktivnu supstancu po jedinici pakovanja, uzimajući u obzir upotrebljivu zapreminu lijeka, po potrebi, nakon rekonstitucije;

(b) kod veterinarskih lijekova koji se daju u kapima: masom ili jedinicama biološke aktivnosti za svaku aktivnu supstancu, koju sadrži kap, ili broj kapi koji odgovara 1 ml ili 1 g pripravka;

(c) kod farmaceutskih oblika koji se daju u mjeranim količinama: masom ili jedinicama biološke aktivnosti za svaku aktivnu supstancu po mjerenoj količini.

6. Aktivne supstance u obliku jedinjenja ili derivata opisuju se kvantitativno prema ukupnoj masi, a ako je to neophodno ili relevantno, prema masi aktivnog dijela ili djelova molekula.

II.2.A.2. Razvoj lijeka

1. Dostavlja se objašnjenje izbora sastava, sastojaka, pakovanja i predviđene funkcije pomoćnih supstanci u gotovom lijeku i metoda proizvodnje, uključujući obrazloženje izbora metode i podaci o procesu sterilizacije i/ili aseptičnim postupcima koji se upotrebljavaju kog gotovog lijeka. Objašnjenje se podupira naučnim podacima o farmaceutskom razvoju. Navodi se i obrazlaže mogući višak (engl. overage). Dokazuje se da su mikrobiološke karakteristike (mikrobiološka čistoća i antimikrobna aktivnost) i uputstvo za upotrebu odgovarajući za namjeravanu upotrebu veterinarskog lijeka, kako je navedeno u dokumentaciji koja se prilaže uz zahtjev za izdavanje dozvole za lijek.

2. Dostavlja se studija interakcije gotovog lijeka i primarnog pakovanja kad god postoji mogući rizik od takve interakcije, posebno za injekcione preparate.

3. Predložena veličina pakovanja se opravdava u odnosu na predloženi put primjene, doziranje i ciljne vrste, posebno za antimikrobne (aktivne) supstance.

4. Ako se uz gotov lijek prilaže sredstvo za doziranje, mora se dokazati tačnost odmjerene doze.

5. Ako se sa gotovim lijekom preporučuje upotreba pratećeg ispitivanja (npr. dijagnostički test), navode se odgovarajuće informacije o ispitivanju.

6. Za veterinarske lijekove koji su namijenjeni za miješanje sa hranom za životinje dostavljaju se informacije o stepenu inkluzije, uputstvu za miješanje, homogenosti u hrani za životinje i kompatibilnosti/prikladnosti hrane za životinje.

II.2.B. Opis proizvodnog postupka

1. Opis proizvodnog postupka koji se prilaže uz zahtjev za izdavanje dozvole za lijek u skladu sa čl. 221 stav 1 i 236 zakona i članom 6 ovog pravilnika mora da bude pripremljen na način da daje odgovarajući sažeti prikaz karakteristike primijenjenih postupaka.

2. Opis proizvodnog procesa uključuje najmanje:

(a) stvarnu proizvodnu formulu za predloženu veličinu komercijalne serije, sa podacima o kvantitativnom sastavu upotrijebljenih supstanci. Navode se i sve supstance koje se mogu izgubiti tokom proizvodnje; navodi se i višak (engl. overage);

(b) opisuju se faze proizvodnje sa podacima o operativnim uslovima procesa, na narativni način i sa dijagramom toka procesa;

(c) u slučaju kontinuirane proizvodnje, sve pojedinosti o preduzetim mjerama opreza za obezbjeđivanje homogenosti gotovog lijeka. Dostavlja se podatak kako se definiše serija (npr., izraženo u vremenskom periodu ili količini lijeka ili u rasponu);

(d) spisak ispitivanja koja se sprovode u procesnoj kontroli i fazu proizvodnje u kojoj se sprovode i kriterijumi za prihvatanje;

(e) eksperimentalne studije za validaciju proizvodnog procesa i, po potrebi, šemu procesa validacije za proizvodni opseg serije;

(f) za sterilne lijekove, ako se koriste nefarmakopejski uslovi sterilizacije, podaci o upotrebljenom procesu sterilizacije i/ili aseptičnim postupcima.

II.2.C. Proizvodnja i kontrola polaznih materijala

1. U smislu ove tačke „polazni materijali” su aktivne supstance, pomoćne supstance i pakovanje (unutrašnje pakovanje sa sistemom za zatvaranje i, ako je primjenjivo, spoljašnje pakovanje i sredstvo za doziranje koje je priloženo uz veterinarski lijek).

2. Dokumentacija uključuje specifikacije i informacije o ispitivanjima koja se sprovode radi kontrole kvaliteta svih serija polaznih materijala.

3. Rutinska ispitivanja za polazne materijale se sprovode na način koji je naveden u dosijeu.

4. Ako je za neki polazni materijal, aktivnu supstancu ili pomoćnu supstancu Evropski direktorat za kvalitet lijekova i brigu o zdravlju (u daljem tekstu: EDQM) (engl. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, EDQM) izdao Sertifikat o usaglašenosti (u daljem tekstu: CEP sertifikat) (engl. Certificate of Suitability), taj sertifikat upućuje na odgovarajuću monografiju Evropske farmakopeje.

5. Kada se poziva na CEP, proizvođač pisanim putem podnosiocu zahtjeva daje garanciju da proizvodni proces nije modifikovan od kada je EDQM izdao CEP. Ako je na potvrdi ispunjeno i potpisano polje “box of access”, smatra se da je navedeni zahtjev ispunjen bez potrebe za dodatnom garancijom.

6. Za polazne materijale se dostavljaju sertifikati analize, kako bi se dokazala usklađenost sa definisanim specifikacijama.

II.2.C.1. Aktivne supstance

1. Potrebni podaci se dostavljaju na jedan od tri načina navedenih u tačkama 2 do 4.

2. Dostavljaju se sljedeći podaci:

(a) podaci o identitetu i strukturi aktivne supstance i spisak fizičko-hemijskih i drugih odgovarajućih svojstava aktivne supstance, posebno fizičko-hemijskih svojstava koja mogu da utiču na bezbjednost i efikasnost aktivne supstance. Ako je potrebno, dokaz o molekularnoj strukturi uključuje shematsku sekvencu aminokiselina i relativnu molekulsku masu;

(b) informacije o proizvodnom procesu uključuju opis proizvodnog procesa aktivne supstance, koji obavezuje podnosioca zahtjeva za proizvodnju aktivne supstance. Navode se svi materijali koji su potrebni za proizvodnju aktivne supstance, i navodi gdje se svaki materijal upotrebljava u procesu. Dostavljaju se podaci o kvalitetu i kontroli navedenih materijala. Kao i informacije koje pokazuju da materijali ispunjavaju odgovarajuće standarde za njihovu predviđenu upotrebu;

(c) informacije o kontroli kvaliteta treba da sadrže ispitivanja (sa kriterijumima prihvatljivosti) koja se sprovode za svaki kritičan korak, informacije o kvalitetu i kontroli međuproizvoda i studije validacije procesa i/ili evaluacije, zavisno od slučaja. Kada je potrebno, sadrže i podatke o validaciji za analitičke metode koje se upotrebljavaju za aktivnu supstancu;

(d) u informaciji o nečistoćama se navode predvidljive nečistoće sa nivoima i prirodom uočenih nečistoća. Kada je potrebno sadrže i informacije o bezbjednosti navedenih nečistoća.

3. Glavni dosije o aktivnoj supstanci

Za nebiološku aktivnu supstancu podnosilac zahtjeva može da organizuje da proizvođač aktivne supstance informacije o aktivnoj supstanci iz tačke 2. dostavi direktno Institutu u formi glavnog dosijea o aktivnoj supstanci (engl: Active Substance Master File, u daljem tekstu: ASMF). U tom slučaju proizvođač aktivne supstance dostavlja sve podatke podnosiocu zahtjeva („applicant’s part“ ASMF) koji bi mu mogli biti potrebni za preuzimanje odgovornosti za veterinarski lijek. U dosije o lijeku se uključuje i kopija podataka koje je proizvođač aktivne supstance dostavio podnosiocu zahtjeva. Proizvođač aktivne supstance pisanim putem potvrđuje podnosiocu zahtjeva da će obezbijediti konzistentnost proizvedenih serija i da neće modifikovati proizvodni proces ili specifikacije, a da o tome ne obavijesti podnosioca zahtjeva.

4. CEP sertifikat koji izdaje EDQM

Dostavlja se CEP sertifikat i svi dodatni podaci koji su relevantni za farmaceutski oblik, a koji nijesu obuhvaćeni potvrdom o prikladnosti.

II.2C.1.1. Aktivna supstanca opisana u farmakopeji

1. Za aktivne supstance koje ispunjavaju zahtjeve Evropske farmakopeje ili, ako monografija Evropske farmakopeje ne postoji, farmakopeje neke od zemalja Evropske unije se smatra da je dovoljno usklađena sa čl. 221 stav 1 i 236 zakona i članom 6 ovog pravilnika. U ovom slučaju se opis analitičkih metoda i postupaka u svakom odgovarajućem odjeljku zamjenjuje odgovarajućim upućivanjem na predmetnu farmakopeju.

2. Kada specifikacija u monografiji Evropske farmakopeje ili farmakopeje neke zemlje Evropske unije nije dovoljna da obezbijedi kvalitet supstance, Institut može da traži od podnosioca zahtjeva druge odgovarajuće specifikacije, uključujući kriterijume prihvatljivosti za specifične nečistoće sa validiranim postupcima ispitivanja.

3. O odluci iz tačke 2 Institut obavještava nadležni organ odgovoran za predmetnu farmakopeju. Nosilac dozvole za lijek dostavlja nadležnom organu za predmetnu farmakopeju podatke o navodnoj nedovoljnosti i primijenjenim dodatnim specifikacijama.

II.2C1.2. Aktivna supstanca koja nije opisana u farmakopeji

1. Aktivne supstance koje nijesu opisane ni u jednoj farmakopeji se opisuju u obliku monografije po sljedećim naslovima:

(a) naziv sastojka, koji ispunjava uslove iz dijela II.2.A.1. tačke 2 dopunjuje se trgovačkim ili naučnim sinonimima;

(b) definicija supstance, opisana u obliku koji je sličan obliku koji se upotrebljava u Evropskoj farmakopeji, prilaže se nužni dokaz pojašnjenja, sa potrebnim objašnjenjima, naročito molekulske

strukture. Ako se supstance mogu opisati samo po načinu proizvodnje, opis treba da bude dovoljno detaljan da karakteriše supstancu sa konstantnim sastavom i konstantnim dejstvom;

(c) metode identifikacije mogu biti opisani u obliku kompletnih tehnika kako se koriste za proizvodnju supstance, i u obliku ispitivanja koje treba sprovoditi rutinski;

(d) ispitivanja čistoće se opisuju u odnosu na svaku pojedinačnu predvidljivu nečistoću, posebno one koje bi mogle da imaju štetno dejstvo, i ako je potrebno, one koje bi, imajući u vidu kombinaciju supstanci na koje se zahtjev odnosi, mogle da negativno utiču na stabilnost lijeka ili da poremete analitičke rezultate;

(e) opisuju se ispitivanja i kriterijumi prihvatljivosti za kontrolu parametara za gotovi lijek, kao što je sterilnost, a metode se po potrebi validiraju;

(f) kod složenih supstanci biljnog ili životinjskog porijekla, treba razlikovati slučaj u kojem višestruko farmakološko dejstvo zahtijeva hemijsku, fizičku ili biološku kontrolu glavnih komponenti, i slučaj kada se radi o supstancama koje sadrže jednu ili više grupa sastojaka sa sličnim dejstvom, za koje se može prihvatiti sveukupni metod analize.

2. Navedeni podaci treba da pokažu da je predložena grupa ispitivanja dovoljna za kontrolu kvaliteta aktivne supstance poznatog porijekla.

II.2C1.3. Fizičko-hemijska svojstva koja mogu da utiču na bioraspoloživost

Kao dio opšteg opisa aktivne supstance se dostavljaju sljedeći podaci o aktivnoj supstanci, ako od njih zavisi bioraspoloživost veterinarskog lijeka:

- (a) kristalni oblik i rastvorljivost;
- (b) veličina čestica;
- (c) stanje hidracije;
- (d) koeficijent raspodjele ulja/vode;
- (e) vrijednosti pK/pH.

Tačke od (a) do (c) se ne primjenjuju na supstance koje se koriste samo kao rastvori.

II.2C2. Pomoćne supstance (ekscipijensi)

1. Za pomoćne supstance koje ispunjavaju zahtjeve Evropske farmakopeje ili, u odsustvu monografije Evropske farmakopeje, farmakopeje neke od zemalja Evropske unije se smatra se da su u dovoljnoj mjeri usklađene sa čl. 221 stav 1 i 236 zakona i članom 6 ovog pravilnika. U ovom slučaju se opis analitičkih metoda i postupaka u svakom odgovarajućem odjeljku zamjenjuje odgovarajućim upućivanjem na predmetnu farmakopeju. Zahtjevi monografije se po potrebi dopunjuju dodatnim ispitivanjima za kontrolu parametara kao što su veličina čestica, sterilnost i/ili rezidualni rastvori.

2. Ako farmakopejska monografija ne postoji, predlaže se i opravdava specifikacija. Prate se zahtjevi za specifikaciju aktivne supstance iz dijela II.2C1.2.1. tačaka od (a) do (e). Dostavljaju se predložene metode i podaci o validaciji koji ih potvrđuju.

3. Dostavlja se izjava kojom se potvrđuje da boje koje se dodaju veterinarskim lijekovima ispunjavaju zahtjeve Direktive 2009/35/EC o bojama koje mogu da budu dodate u lijekove, osim ako se zahtjev za izdavanje dozvole za lijek odnosi na određene veterinarske lijekove za lokalnu primjenu poput medicirane ogrlice i ušne markice.

4. Dostavlja se izjava kojom se potvrđuje da boje koje se upotrebljavaju ispunjavaju kriterijume čistoće iz Regulative Komisije (EU) br. 231/2012 o specifikacijama za aditive u hrani koji se nalaze na spisku Priloga II i III Regulative 1333/2008.

5. Za nove pomoćne supstance, odnosno pomoćne supstance koje se prvi put u Evropskoj uniji koriste u veterinarskom lijeku, ili imaju novi put primjene, treba dostaviti podatke o proizvodnji, karakterizaciji i kontroli, sa upućivanjima kojima se podržavaju podaci o kliničkoj i nekliničkoj bezbjednosti. Smatra se da su za boje dovoljne izjave o usklađenosti iz tačaka 3 i 4.

II.2C3. Pakovanje (kontejneri i sistemi zatvaranja)

II.2C3.1. Aktivna supstanca

1. Potrebno je dostaviti informacije o kontejneru i sistemu zatvaranja za aktivnu supstancu, uključujući identitet i specifikacije svakog materijala za unutrašnje pakovanje. Nivo potrebnih informacija se određuje na osnovu fizičkog stanja aktivne supstance (tečno, čvrsto).

2. Ako je dostavljen CEP sertifikat za aktivnu supstancu iz predloženog izvora i u njemu naveden kontejner i sistem zatvaranja, detaljni podaci o kontejneru i sistemu za zatvaranje za aktivnu supstancu iz tog izvora mogu da se zamijene upućivanjem na validan CEP sertifikat.

3. Ako je dostavljen ASMF iz predloženog izvora, i u njemu je naveden kontejner i sistem zatvaranja, detaljni podaci o kontejneru i sistemu zatvaranja za aktivnu supstancu iz tog izvora mogu da se zamijene upućivanjem na ASMF.

II.2C3.2. Gotov lijek

1. Potrebno je dostaviti informacije o kontejneru za i sistemu zatvaranja gotovog lijeka i bilo kom sredstvu za gotov lijek, uključujući identitet i specifikacije svakog materijala za unutrašnje pakovanje. Nivo potrebnih informacija se određuje na osnovu puta primjene veterinarskog lijeka i fizičkog stanja gotovog lijeka (tečno, čvrsto).

2. U odsustvu farmakopejske monografije se predlaže i opravdava specifikacija za pakovni materijal.

3. Za pakovni materijal koji se prvi put upotrebljava u Evropskoj uniji i u kontaktu je sa lijekom navode se informacije o sastavu, proizvodnji i bezbjednosti.

II.2.C.4. Supstance biološkog porijekla

1. Dostavljaju 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 sa odgovarajućim smjernicama.

2. Potrebno je dostaviti dokumentaciju kojom se dokazuje da su materijali koji potiču od životinjskih vrsta kod kojih može doći do prenosa transmisivne spongiformne encefalopatije (TSE) u skladu sa Smjernicom o smanjenju rizika od prenosa uzročnika spongiformne encefalopatije životinja putem humanih i veterinarskih lijekova (engl. Note for Guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products), kao i sa odgovarajućom monografijom Evropske farmakopeje. Za dokazivanje usklađenosti se može koristiti CEP sertifikat izdat od EDQM, sa upućivanjem 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 za koji treba da prođe dodatne korake prerade prije nego što postane gotov lijek.

2. Za svaki međuproizvod se određuje specifikacija, i po potrebi se opisuju i validiraju analitičke metode.

3. Dostavljaju se podaci o primarnom pakovanju međuproizvoda, ako se razlikuje od primarnog pakovanja gotovog lijeka.

4. Rok upotrebe i uslovi čuvanja međuproizvoda se određuju na osnovu podataka koji proizilaze iz studija stabilnosti.

II.2.E. Kontrolna ispitivanja gotovog lijeka

1. U svrhu kontrole gotovog lijeka, proizvodnom serijom lijeka smatra se cjelina koju čine sve jedinice farmaceutskog oblika proizvedene od iste početne količine supstance koja je bila podvrgnuta istim uslovima proizvodnje i/ili sterilizacije, odnosno, u slučaju kontinuirane proizvodnje, ukupna količina lijeka proizvedena u određenom vremenskom periodu.

2. Navode se ispitivanja koja se sprovode na gotovom lijeku. Treba obrazložiti predložene specifikacije. Navodi se i obrazlaže učestalost ispitivanja koja se ne sprovode rutinski. Navode se i kriterijumi prihvatljivosti za puštanje u promet.

3. Dosije treba da uključuje podatke o kontrolnim ispitivanjima gotovog lijeka pri puštanju u promet i njihovoj validaciji, a dostavljaju se u skladu sa sljedećim zahtjevima.

4. Ako se upotrebljavaju postupci ispitivanja i kriterijumi prihvatljivosti koji su drugačiji od navedenih u odgovarajućim monografijama i opštim poglavljima Evropske farmakopeje ili, u njihovom nedostatku, u farmakopeji neke od zemalja Evropske unije, dostavlja se dokaz da bi gotov lijek, ako bi se ispitivao u skladu sa tim monografijama, ispunjavao zahtjeve kvaliteta te farmakopeje za dati farmaceutski oblik.

II.2.E.1. Opšte karakteristike gotovog lijeka

1. U ispitivanja gotovog lijeka se uvijek uključuju određena ispitivanja opštih karakteristika lijeka. Ova ispitivanja se, kad god je to primjenjivo, odnose na kontrolu prosječne mase/volumena i maksimalnih odstupanja, na mehanička ili fizička ispitivanja, vizuelni izgled, fizičke karakteristike kao što je pH ili veličina čestica. Za svaku od navedenih karakteristika podnosilac zahtjeva navodi standarde i kriterijume prihvatljivosti.

2. Kada uslovi ispitivanja, i po potrebi, korišćena oprema/aparati i standardi nijesu navedeni u Evropskoj farmakopeji ili farmakopeji neke od zemalja Evropske unije, dostavlja se detaljan opis, kao i u slučaju kada metode iz te farmakopeje nijesu primjenjive.

II.2.E.2. Identifikacija i određivanje sadržaja aktivnih supstanci

1. Identifikacija i određivanje sadržaja aktivnih supstanci sprovodi se ili na reprezentativnom uzorku iz proizvodne serije ili na određenom broju doznih jedinica koje se analiziraju pojedinačno.

2. Maksimalno dozvoljeno odstupanje sadržaja aktivne supstance u gotovom lijeku ne smije biti veće od $\pm 5\%$ u toku proizvodnje, osim ako za veće odstupanje ne postoji odgovarajuće obrazloženje.

3. U određenim slučajevima izrazito kompleksnih smješa, kada je za utvrđivanje sadržaja aktivnih supstanci koje su vrlo brojne ili prisutne u vrlo niskim količinama potrebno složeno ispitivanje i teško ga je sprovesti za svaku proizvodnu seriju, može se izostaviti određivanje jedne ili više aktivnih supstanci u gotovom lijeku, pod izričitim uslovom da se ovo određivanje obavi u međufazama proizvodnog procesa. Navedena pojednostavljena tehnika se ne može proširiti na karakterizaciju navedenih supstanci, i dopunjuje se metodom kvantitativne evaluacije koja omogućuje Institutu da provjeri usklađenost lijeka sa njegovom specifikacijom nakon stavljanja u promet.

4. Biološka analiza *in vivo* ili *in vitro* je obavezna kada fizičko-hemijske metode ne mogu da obezbijede odgovarajuću informaciju o kvalitetu lijeka. Takva analiza, kad je moguće, uključuje referentne materijale i statističke analize koji omogućuju izračunavanje granica pouzdanosti. Ako se

ova ispitivanja ne mogu sprovesti na gotovom lijeku, mogu se obaviti u međufazi, što kasnije u proizvodnom procesu.

5. Navode se najviši prihvatljivi nivoi pojedinačnih i ukupnih razgradnih produkata odmah nakon proizvodnje. Navodi se razlog uključivanja ili isključivanja razgradnih produkata u specifikacije.

II.2.E.3. Identifikacija i utvrđivanje sadržaja pomoćnih supstanci (ekscipijenasa)

Za svaki pojedinačni antimikrobni konzervans i za svaku pomoćnu supstancu koja može da utiče na bioraspoloživost aktivne supstance je obavezan test identifikacije, i ispitivanje gornjih i donjih graničnih vrijednosti, osim ako se bioraspoloživost garantuje drugim odgovarajućim ispitivanjima. Test identifikacije i ispitivanje gornjih graničnih vrijednosti je obavezno za antioksidanse i za pomoćne supstance sa mogućim štetnim uticajem na fiziološke funkcije, dok je za antioksidanse uključeno i ispitivanje donjih graničnih vrijednosti u vrijeme puštanja.

II.2.E.4. Mikrobiološke kontrole

U analitičke podatke se uključuju podaci o mikrobiološkim ispitivanjima, kao što su ispitivanja sterilnosti i bakterijskih endotoksina, kada se ova ispitivanja sprovode rutinski za provjeru kvaliteta lijeka.

II.2.E.5. Konzistentnost proizvedenih serija

Da bi se obezbijedio konzistentan kvalitet proizvedenih serija lijeka i dokazala usklađenost sa specifikacijom, dostavljaju se podaci o seriji sa 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

Vrši se kontrola svih drugih ispitivanja za koja se smatra da su potrebna za potvrdu kvaliteta lijeka.

II.2.F. Ispitivanje stabilnosti

II.2.F.1. Aktivne supstance

1. Za aktivnu supstancu treba odrediti period ponovnog ispitivanja (retest period) i uslove čuvanja, osim kada proizvođač gotovog lijeka u potpunosti ponovno ispituje aktivnu supstancu neposredno prije njene upotrebe u proizvodnji gotovog lijeka.

2. Dostavljaju se podaci o stabilnosti da bi se dokazalo kako se kvalitet aktivne supstance mijenja sa vremenom pod uticajem raznih faktora životne sredine i da se pruži potpora utvrđenom periodu ponovnog ispitivanja i uslovima čuvanja, ako je primjenjivo. Potrebno je predstaviti vrstu sprovedenih ispitivanja stabilnosti, upotrijebljene protokole, upotrebljene analitičke postupke i njihovu validaciju zajedno sa detaljnim rezultatima.

3. Ako je za aktivnu supstancu iz predloženog izvora dostupan CEP sertifikat u kojem se navodi period za ponovno ispitivanje i uslovi čuvanja, podaci o stabilnosti za aktivnu supstancu iz tog izvora mogu se zamijeniti upućivanjem na validan CEP sertifikat.

4. Ako je dostavljen ASMF iz predloženog izvora u kojem se navode podaci o stabilnosti, detaljni podaci o stabilnosti za aktivnu supstancu iz navedenog izvora se mogu zamijeniti upućivanjem na ASMF.

II.2.F.2. Gotov lijek

1. Potrebno je opisati istraživanja na osnovu kojih je podnosilac zahtjeva odredio rok upotrebe, preporučene uslove čuvanja i specifikacije na kraju roka upotrebe.

2. Potrebno je predložiti vrstu sprovedenih studija stabilnosti, upotrebljene protokole, upotrebljene analitičke procedure i njihovu validaciju sa detaljnim rezultatima.

3. Ukoliko je za gotov lijek potrebna rekonstitucija ili razređivanje prije primjene, treba navesti podatke o predloženom roku upotrebe i specifikaciju za rekonstituisani/razrijeđeni lijek, uz odgovarajuće podatke o stabilnosti.

4. Kod višedoznog kontejnera se po potrebi dostavljaju podaci o stabilnosti da bi se opravdao rok upotrebe lijeka nakon prvog otvaranja, i definiše specifikacija tokom upotrebe.

5. Kada je gotov lijek podložen nastanku razgradnih produkata, podnosilac zahtjeva navodi ove produkte i upotrijebljene metode identifikacije i postupke ispitivanja.

6. Kada podaci o stabilnosti pokazuju da sadržaj aktivne supstance opada pri čuvanju, opis kontrolnih ispitivanja gotovog lijeka mora da uključi, ako je primjereno, hemijsku i, ako je potrebno, toksikološko-farmakološko istraživanje promjena do kojih je došlo u toj supstanci, i po mogućnosti karakterizaciju i/ili određivanje razgradnih produkata.

7. Navodi se i obrazlaže maksimalno dozvoljeni nivo pojedinačnih i ukupnih razgradnih produkata na kraju roka upotrebe.

8. Na osnovu rezultata ispitivanja stabilnosti se navode i obrazlažu ispitivanja i njihovi kriterijumi prihvatljivosti, koja se sprovode na gotovom lijeku tokom roka upotrebe.

9. Zaključak treba da sadrži rezultate analiza koji opravdavaju predloženi rok upotrebe i po potrebi, rok upotrebe nakon otvaranja u preporučenim uslovima čuvanja.

10. Za veterinarske lijekove koji su namijenjeni za miješanje sa hranom za životinje se pored navedenog dostavljaju informacije o stabilnosti i predloženom roku upotrebe nakon miješanja sa hranom za životinje. Dostavlja se i specifikacija za mediciniranu hranu za životinje koja je proizvedena upotrebom navedenih veterinarskih lijekova u skladu sa preporučenim uputstvom za upotrebu.

II.2.G. Ostali podaci

U dokumentaciju pod ovom tačkom se mogu uključiti podaci koji se odnose na kvalitet veterinarskog lijeka, koji nisu obuhvaćeni prethodnim odjeljcima u ovom dijelu.

II.3. Dio 3.: Dokumentacija o bezbjednosti (ispitivanja bezbjednosti i rezidua)

1. Svaki izvještaj o studiji uključuje:

- (a) kopiju plana studije (protokola);
- (b) izjavu o usaglašenosti sa dobrom laboratorijskom praksom, 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 omogući kritičku procjenu rezultata nezavisno od tumačenja autora;
- (f) statističku analizu rezultata, ako je primjereno;
- (g) analizu rezultata sa napomenom o nivoima sa uočenim efektima i bez uočenih efekata, i o eventualnim neuobičajenim rezultatima;

- (h) naziv laboratorije;
- (i) ime vođe studije;
- (j) potpis i datum;
- (k) mjesto i vremenski period tokom kojeg je sprovedena studija;
- (l) legendu skraćenica i oznaka, bez obzira da li su međunarodno prihvaćene ili nijesu;
- (m) opis matematičkih i statističkih postupaka.

2. Objavljene studije mogu da se prihvate ako sadrže dovoljno podataka i pojedinosti za nezavisnu procjenu. Eksperimentalne tehnike se opisuju toliko detaljno da ih je moguće reprodukovati, a ispitivač mora da utvrdi njihovu validnost. Sažeci studija za koje nijesu dostupni detaljni izvještaji se ne prihvataju kao validna dokumentacija. Ako je supstanca prethodno procijenjena da bi se utvrdio maksimalni nivo rezidua (u daljem tekstu: MRL), za određene zahtjeve bezbjednosti može se uputiti na evropske javne izvještaje o procjeni MRL (European public MRL assessment reports, u daljem tekstu: EPMAR). Kada se upućuje na EPMAR, ne treba dostaviti studije koje su već procijenjene u okviru procjene MRL; dostavljaju se samo nove studije koje nijesu bile dostupne pri procjeni MRL. Ako način izlaganja (na primjer za korisnika) nije jednak načinu koji se upotrebljava u skladu sa Regulativom Komisije (EU) 2018/782 o utvrđivanju metodoloških principa za procjenu rizika i preporuka za upravljanje rizikom iz Regulative (EC) br. 470/2009 o procedurama u Evropskoj uniji za utvrđivanje graničnih vrijednosti rezidua farmakološki aktivnih supstanci u hrani životinjskog porijekla i aktima donesenim na osnovu ove regulative, mogu da budu potrebne nove studije.

II.3.A. Ispitivanja bezbjednosti

1. Dokumentacija o bezbjednosti mora da bude odgovarajuća za procjenu:

- (a) moguće toksičnosti veterinarskog lijeka i sve opasne ili neželjene efekte na ciljnoj vrsti koji se mogu javiti pod predloženim uslovima upotrebe;
- (b) mogućih rizika koji mogu da budu posljedica izloženosti ljudi veterinarskom lijeku, na primjer tokom davanja lijeka životinji;
- (c) moguć rizik po životnu sredinu od upotrebe veterinarskog lijeka.

2. U nekim slučajevima može da bude potrebno ispitivanje metabolita polaznog jedinjenja, ako predstavljaju problematične rezidue.

3. Pomoćna supstanca koja se prvi put upotrebljava u veterinarskom lijeku ili koja se upotrebljava novim putem primjene se tretira kao aktivna supstanca.

II.3.A.1. Precizna identifikacija lijeka i njegovih aktivnih supstanci

- (a) međunarodni nezaštićeni naziv (INN);
- (b) naziv u skladu sa Međunarodnom unijom za čistu i primijenjenu hemiju (International Union of Pure and Applied Chemistry Name, u daljem tekstu: IUPAC);
- (c) CAS broj (engl. Chemical Abstract Service, u daljem tekstu: CAS);
- (d) terapijska, farmakološka i hemijska klasifikacija;
- (e) sinonimi i skraćenice;
- (f) strukturna formula;
- (g) molekulska formula;
- (h) molekulska masa;
- (i) stepen čistoće;
- (j) kvalitativni i kvantitativni sastav nečistoća;
- (k) opis fizičkih svojstava:
 - i. tačka topljenja;
 - ii. tačka ključanja;

- iii. pritisak pare;
 - iv. rastvorljivost u vodi i organskim rastvaračima izražena u g/l, sa navođenjem temperature;
 - v. gustina;
 - vi. refrakcija svjetlosti, optička rotacija itd.;
- (l) formulacija lijeka.

II.3.A.2. Farmakologija

1. Farmakološke studije od najveće važnosti za razjašnjavanje mehanizama pomoću kojih veterinarski lijek postiže terapijski efekat i pa se zbog toga uključuju farmakološke studije sprovedene na eksperimentalnim i ciljnim vrstama životinja. Ako je primjenjivo, mogu se navesti upućivanja na studije dostavljene u dijelu 4 dosijea.

2. Ako veterinarski lijek ima farmakološko dejstvo bez toksičnog odgovora, ili pri dozama koje su niže od doza kod kojih se javlja toksičnost, navedeno farmakološko dejstvo se uzima u obzir tokom procjene bezbjednosti veterinarskog lijeka za korisnika.

3. Prije dokumentacije i bezbjednosti treba da budu dostavljeni podaci o farmakološkim istraživanjima koja su sprovedena na laboratorijskim životinjama, i svi bitni podaci do kojih se došlo tokom kliničkih ispitivanja na ciljnim životinjama.

II.3.A.2.1. Farmakodinamika

Potrebno je dostaviti informacije o mehanizmu dejstva aktivnih supstanci, sa podacima o primarnom i sekundarnom farmakodinamičkom dejstvu, kako bi se pomoglo razumjevanju neželjenih dejstava u studijama na životinama. Detaljno izvještavanje o farmakodinamičkim svojstvima vezanim za terapijsko dejstvo se navode u dijelu 4A dosijea.

II.3.A.2.2. Farmakokinetika

Prilažu se podaci o sudbini aktivne supstance i njenih metabolita kod laboratorijskih životinja, koji treba da obuhvate apsorpciju, distribuciju, metabolizam i izlučivanja (engl. absorption, distribution, metabolism and excretion ADME). Podaci treba da se odnose na dobijene vrijednosti za dozu/efekat u farmakološkim i toksikološkim studijama, da bi se odredila odgovarajuća izloženost.

II.3.A.3. Toksikologija

1. Prilikom pripreme dokumentacije o toksikologiji treba slijediti smjernice EMA o opštem pristupu ispitivanju i smjernice za pojedinačna ispitivanja. Uopšteno, studije toksičnosti se obavljaju sa aktivnim supstancama, a ne sa formulisanim lijekom, osim ako se drugačije posebno zahtijeva.

2. Ispitivanja na životinjama se sprovode na utvrđenom soju laboratorijskih životinja, za koji su (po mogućnosti) dostupni istorijski podaci.

3. Toksičnost nakon primjene jednokratne doze

Studije toksičnosti nakon primjene jednokratne doze mogu se koristiti za predviđanje:

- (a) mogućih efekata akutnog predoziranja kod ciljne vrste životinja;
- (b) mogućih efekata slučajne primjene kod ljudi;
- (c) doza koje se mogu korisno upotrebiti u studijama ponovljenih doza.

Studije toksičnosti nakon primjene jednokratne doze treba da otkriju akutne toksične efekte supstance i potrebno vrijeme za njihovu pojavu i vrijeme nastupa remisije.

Studije koje treba da se sprovedu se odabiru radi obezbjeđivanja podataka o bezbjednosti za korisnika, na primjer, ako se očekuje da bi korisnik veterinarskog lijeka bio značajno izložen inhalacijom ili dermalnim kontaktom, treba proučiti te puteve izloženosti.

4. Toksičnost nakon primjene ponovljenih doza

Ispitivanja toksičnosti nakon primjene ponovljenih doza su namijenjena da otkriju fiziološke i/ili patološke promjene do kojih dolazi nakon ponovljene primjene aktivne supstance ili kombinacije aktivnih supstanci koje se ispituju, te da utvrdi kako su navedene promjene povezane sa doziranjem.

Ispitivanje toksičnosti nakon primjene ponovljenih doza u pravilu je dovoljno sprovedi na jednoj vrsti eksperimentalne životinje. Umjesto tog ispitivanja može se sprovedi 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 životinja

Dostavlja se sažetak svih znaka intolerancije koji su opaženi tokom studija na ciljnoj vrsti životinja, koje su bile sprovedene, obično sa konačnom formulacijom, u skladu sa zahtjevima dijela II.4.A4 (tolerancija kod ciljnih vrsta životinja). Potrebno je navesti ispitivanja, doze kod kojih se pojavila intolerancija i vrste i rase životinja na koje se odnosi. Dostavljaju se i podaci o neočekivanim fiziološkim promjenama. Kompletan izvještaj o ovim ispitivanjima se uključuju dio 4. dosijea.

6. Reproktivna i razvojna toksičnost

Studija dejstva na reprodukciju

Za lijekove za upotrebu kod priplodnih životinja se dostavljaju studije o reproduktivnoj bezbjednosti u skladu sa smjernicama VICH GL43. Za procjenu dejstva na korisnika se ne očekuju studije reproduktivne toksičnosti na laboratorijskim životinjama.

7. Studija razvojne toksičnosti

Studije razvojne toksičnosti nijesu potrebne za procjenu dejstva kod ciljne vrste životinja za lijekove koji su namijenjeni za samo za upotrebu kod životinja koje nijesu namijenjene za priplod. Za ostale lijekove treba sprovedi studije razvojne toksičnosti na najmanje jednoj vrsti, koja može da bude ciljna vrsta. Ako se studija sprovodi na ciljnoj vrsti, ovdje se dostavlja sažetak, a kompletan izvještaj o studiji se uključuje u dio 4. dokumentacije.

Za procjenu bezbjednosti po korisnika, u svim situacijama u kojima se može očekivati znatna izloženost korisnika, se sprovodi standardno ispitivanje razvojne toksičnosti u skladu sa standardnim ispitivanjima na osnovu utvrđenih smjernica (uključujući smjernice VICH GL32 i ispitivanja OECD).

8. Genotoksičnost (mutagenost)

Ispitivanja moguće genotoksičnosti se izvode da bi se otkrile promjene koje supstanca može da izazove u genetskom materijalu ćelija. Za svaku supstancu koja se prvi put koristi u veterinarskom lijeku se ispituju genotoksična svojstva.

Na aktivnim supstancama se sprovodi standardni niz ispitivanja genotoksičnosti u skladu sa standardnim ispitivanjima na osnovu utvrđenih smjernica (uključujući smjernice VICH GL23 i ispitivanja OECD).

9. Kancerogenost

Odluka o tome je li obavezno ispitivanje kancerogenosti zavisi od rezultata ispitivanja genotoksičnosti, odnosa između strukture i aktivnosti i rezultata ispitivanja toksičnosti nakon primjene ponovljenih doza koji bi mogli da ukažu na mogućnost hiperplastičnih/neoplastičnih promjena.

Razmatraju se svi poznati mehanizmi toksičnosti koji su specifični za vrstu, i sve razlike u metabolizmu između ispitivanih vrsta, ciljnih vrsta životinja i ljudi.

Ispitivanje kancerogenosti se sprovodi se skladu sa standardnim ispitivanjima na osnovu utvrđenih smjernica (uključujući smjernice VICH GL28 i ispitivanja OECD).

10. Izuzeci (odstupanja)

Ako je veterinarski lijek namijenjen za lokalnu primjenu, kod ciljne vrste životinja se istražuje sistemska apsorpcija. Ako se dokaže da je sistemska apsorpcija zanemariva, moguće je izostaviti ispitivanja toksičnosti nakon primjene ponovljenih doza, ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti i ispitivanja kancerogenosti, osim ako se:

- (a) u predviđenim uslovima upotrebe očekuje da životinja veterinarski lijek unese oralno; ili
- (b) u predviđenim uslovima upotrebe očekuje da je korisnik veterinarskog lijeka izložen oralno.

II.3.A.4. Ostali zahtjevi

II.3.A.4.1. Posebne studije

Za posebne grupe supstanci, ili ako uočeno dejstvo tokom studija sa ponovljenom dozom kod životinja uključuje promjene koje ukazuju na, na primjer, imunotoksičnost, neurotoksičnost, ili endokrinu disfunkciju, moraju se sprovesti dalja ispitivanja, kao što su studije senzibilizacije ili ispitivanja odložene neurotoksičnosti. U zavisnosti od prirode lijeka, može biti potrebno sprovođenje dodatnih ispitivanja kako bi se procijenio osnovni mehanizam toksičnog dejstva, ili potencijal iritacije.

Za lijekove kod kojih može da dođe do izloženosti kože i očiju treba dostaviti studije o iritaciji i senzibilizaciji. Navedena ispitivanja se sprovode sa konačnom formulacijom.

Prilikom osmišljavanja ovih studija i procjene rezultata se uzimaju u obzir najnovija naučna saznanja i utvrđene smjernice.

II.3.A.4.2. Opažanja kod ljudi

Potrebno je dostaviti podatke koji pokazuju da li se farmakološki aktivne supstance u veterinarskom lijeku koriste kao lijekovi za liječenje ljudi. Ako se upotrebljavaju, treba napraviti kompilaciju svih opaženih dejstava (uključujući neželjena dejstva) kod ljudi, i njihovom uzroku, u mjeri u kojoj mogu da budu značajni za procjenu bezbjednosti veterinarskog lijeka, uzimajući pri tom u obzir, kada je to moguće, rezultate iz objavljenih studije; ako se sastojci veterinarskog lijeka sami ne koriste ili se više ne koriste kao lijekovi za liječenje ljudi, treba navesti obrazloženje ako je javno dostupno.

II.3.A.4.3. Razvoj rezistencije i vezani rizici kod ljudi

Zahtjevi za podatke koji su opisani u ovoj tački su vezani sa antibakterijskim supstancama i možda nijesu u potpunosti primjenjivi na druge vrste antimikrobnih supstanci (odnosno antivirusne lijekove, antimikotike i antiprotozoike), iako se u načelu zahtjevi mogu ispuniti, ako je primjenjivo.

Za navedene lijekove su potrebni podaci o mogućoj pojavi rezistentnih bakterija, ili determinanti rezistencije koje su od značaja za zdravlje ljudi, a vezane su sa upotrebom veterinarskih lijekova. U tom smislu je posebno važan mehanizam razvoja i selekcije takve rezistencije. Podnosilac zahtjeva po potrebi, predlaže mjere za ograničavanje razvoja rezistencije zbog predviđene upotrebe veterinarskog lijeka.

Podaci o rezistenciji koji su važni za kliničku upotrebu lijeka kod ciljnih životinja se navode u skladu sa dijelom II.4.A.2. Kada je potrebno, upućuje se na podatke iz dijela II.4.A.2.

1. Kod životinja koje se koriste za proizvodnju hrane procjena rizika treba da obuhvati:

(a) prepoznavanje rezistentnih bakterija ili determinanti rezistencije koje bi mogle da budu vezane sa bolestima ljudi (zoonotske i/ili komensalne bakterije) i koje nastaju selekcijom radi upotrebe antimikrobnog veterinarskog lijeka kod ciljnih životinja (prepoznavanje opasnosti, engl. hazard identification);

(b) vjerovatnoću širenja prepoznatih opasnosti sa ciljne vrste životinja, kao posljedica upotrebe razmatranog veterinarskog lijeka;

(c) vjerovatnoću naknadnog izlaganja ljudi prepoznatoj opasnosti putem hrane ili neposrednim kontaktom i rezultirajuće posljedice (neželjeno dejstvo na zdravlje) po zdravlje ljudi. Smjernice su dostupne u VICH GL27 i smjernicama EU.

2. Kod kućnih ljubimaca razmatranje rizika po zdravlje ljudi ili javno zdravlje obuhvata:

(a) prepoznavanje rezistentnih bakterija ili determinanti rezistencije koje bi mogle da budu vezane sa bolestima ljudi i koje nastaju selekcijom radi upotrebe antimikrobnog veterinarskog lijeka kod ciljnih životinja;

(b) procjenu izloženosti zoonotskim i komensalnim bakterijama kod ciljne vrste životinja na osnovu uslova upotrebe razmatranog veterinarskog lijeka;

(c) razmatranje naknadnog izlaganja ljudi antimikrobnoj rezistenciji i posljedice po zdravlje ljudi.

3. Razmatra se rezistencija u životnoj sredini.

II.3.A.5. Bezbjednost po korisnika

Ovaj odjeljak uključuje procjenu efekata koji su ustanovljeni u djelovima od II.3.A do II.3.A.4., i navedene efekte povezuje sa vrstom i trajanjem izlaganja ljudi lijeku, da bi se formulisala odgovarajuća upozorenja za korisnike i ostale mjere upravljanja rizikom.

Bezbjednost po korisnika se obrađuje u skladu sa smjernicama Komiteta za veterinarske lijekove (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, u daljem tekstu: CVMP).

II.3.A.6. Procjena rizika po životnu sredinu

1. Procjena rizika po životnu sredinu se sprovodi da bi se procijenio mogući štetni uticaj koji može da ima upotreba veterinarskog lijeka na životnu sredinu, i utvrdio rizika od tog dejstva. U procjeni se navode i sve mjere opreza koje mogu da budu potrebne za smanjenje takvog rizika.

2. Procjena se sastoji od dvije faze. Prva faza procjene je obavezna. Podaci procjene se dostavljaju u skladu sa smjernicama koje objavljuje EMA. Navodi se moguća izloženost životne sredine lijeku i nivo rizika vezanog za takvo izlaganje, posebno uzimajući u obzir:

(a) ciljne vrste životinja i predloženi način upotrebe;

(b) način primjene lijeka, a mogući opseg neposrednog prodiranja u ekosisteme;

(c) moguće izlučivanje lijeka, njegovih aktivnih supstanci ili odgovarajućih metabolita u životnu sredinu preko liječenih životinja; postojanost u tim izlučevinama;

(d) odlaganje neupotrijebljenog veterinarskog lijeka ili drugog otpadnog materijala.

3. U drugoj fazi se sprovode dalja posebna istraživanja o sudbini lijeka i njegovom uticaju na pojedine ekosisteme u skladu sa smjernicama koje objavljuje EMA. U obzir se uzima opseg izloženosti životne sredine lijeku i raspoloživi podaci o fizičkim/hemijskim, farmakološkim i/ili toksikološkim osobinama predmetnih supstanci, uključujući metabolite u slučaju prepoznatog rizika, koji su dobijeni iz drugih ispitivanja sprovedenih u skladu sa ovim pravilnikom.

4. Za lijekove namijenjene životinjama koje se koriste za proizvodnju hrane, postojane, bioakumulativne i otrovne (engl. persistent, bioaccumulative and toxic, u daljem tekstu: PBT), ili vrlo postojane i vrlo bioakumulativne supstance (engl. very persistent and very bioaccumulative, u daljem tekstu: vPvB) se klasifikuju u skladu sa kriterijumima iz Priloga XIII. Regulative (EC) br. 1907/2006 Evropskog parlamenta i Savjeta o registraciji, procjeni, autorizaciji i registraciji hemikalija (u daljem tekstu: REACH) i procjenjuju u skladu sa smjernicama za PBT, i vPvB u veterinarskim lijekovima koje objavljuje EMA.

II.3.B. Ispitivanja rezidua

1. U ovoj tački se primjenjuju definicije iz Regulative (EC) br. 470/2009 o procedurama u Evropskoj uniji za utvrđivanje graničnih vrijednosti rezidua farmakološki aktivnih supstanci u hrani životinjskog porijekla i aktima donesenim na osnovu ove regulative.

2. Eliminacija rezidua iz jestivih tkiva ili iz jaja, mlijeka i meda (voska, ako je prikladno) dobijenih iz liječenih životinja se proučava da bi se odredilo pod kojim uslovima i u kojem obimu rezidue mogu da ostanu u hrani dobijenoj od tih životinja. Pored toga, studije treba da omoguće određivanje perioda karence.

3. Za veterinarske lijekove namijenjene za upotrebu kod životinja za proizvodnju hrane, u dokumentaciji o reziduama treba da pokaže:

(a) u kojoj mjeri i koliko dugo rezidue veterinarskog lijeka ili njegovi metaboliti ostaju u jestivim tkivima liječene životinje, ili u mlijeku, jajima i/ili medu (vosku, ako je prikladno) dobijenim od takve životinje;

(b) da je moguće utvrditi realni period karence koji se može pratiti u uslovima farmskog uzgoja životinja, kako bi se sprečio rizik po zdravlje potrošača od hrane dobijene od liječenih životinja;

(c) da su analitičke metode korišćene u studijama eliminacije rezidua dovoljno validirane da se može garantovati da su dostavljeni podaci o reziduama odgovarajuća osnova za utvrđivanje perioda karence.

II.3.B.1. Identifikacija lijeka

Treba dostaviti identifikaciju veterinarskog lijeka odnosno veterinarskih lijekova korišćenih u ispitivanju, uključujući:

(a) sastav;

(b) rezultate fizičkih i hemijskih ispitivanja (potentnost i čistoća) za odgovarajuću seriju ili serije;

(c) identifikaciju serije.

II.3.B.2. Eliminacija rezidua (metabolizam i kinetika rezidua)

1. Svrha ovih ispitivanja, kojima se mjeri brzina kojom se rezidue eliminišu u ciljnoj životinji nakon zadnje primjene veterinarskog lijeka je da se omogući određivanje perioda karence koji je

potreban da obezbijedi da u hrani dobijenoj od liječenih životinja nema rezidua koje mogu da predstavljaju opasnost za potrošače.

2. Izvještava se o trenutnom statusu MRL za komponente veterinarskog lijeka u odgovarajućoj ciljnoj vrsti.

3. Nivoi prisutnih rezidua se utvrđuju sa dovoljnom učestalošću nakon što su ispitivane životinje primile zadnju dozu veterinarskog lijeka. Studije na sisarima i pticama se sprovode u skladu sa smjernicama VICH GL48 i drugim odgovarajućim smjernicama. Studije o reziduama u medu se sprovode u skladu sa smjernicama VICH GL56, a studije o eliminaciji kod vodenih vrsta u skladu sa smjernicama VICH GL57.

4. Na osnovu evaluacije se obrađuje utemeljenje za predloženi period karence.

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

Studija (studije) o eliminaciji rezidua, analitičke metode i njihova validacija moraju da budu u skladu sa smjernicama VICH GL49.

Analitička metoda mora da uzme u obzir naučna i tehnička saznanja u vrijeme podnošenja zahtjeva.

II.4. Dio 4.: Dokumentacija o efikasnosti (prekliničke studije i klinička ispitivanja)

II.4.A. Prekliničke studije

Cilj prekliničkih studija je da se istraže bezbjednost i efikasnost lijeka za ciljnu životinju, pa su potrebna da bi se ustanovila farmakološka aktivnost, farmakokinetička svojstva, doza i dozni interval, rezistencija (ako je primjenjivo) i tolerancija na lijek kod ciljne životinje.

II.4.A.1. Farmakologija

II.4.A.1.1. Farmakodinamika

1. Potrebno je opisati farmakodinamičko dejstvo aktivnih supstanci u veterinarskom lijeku.

2. Na odgovarajući način se opisuje način djelovanja i farmakološko dejstvo na kojem se zasniva preporučena primjena u praksi, uključujući sekundarno dejstvo (ako postoje). Generalno, treba proučiti dejstvo na glavne tjelesne funkcije. Rezultati se izražavaju kvantitativno (npr., upotrebom dozno-efektne linije i/ili linije vrijeme - efekata) i, po mogućnosti, u poređenju sa supstancama čija je aktivnost dobro poznata (ako se tvrdi da je aktivnost supstance veća u odnosu na supstancu čija je aktivnost dobro poznata, mora se prikazati razlika i pokazati da je statistički značajna).

3. Istražuju se svi efekti drugih karakteristika lijeka (kao što je put primjene ili formulacija) na farmakološku aktivnost aktivne supstance.

4. Eksperimentalne tehnike, osim ako su standardni postupci, moraju da budu opisane dovoljno detaljno da ih je moguće ponoviti i utvrditi njihova validnost. Eksperimentalni rezultati se navode jasno i predstavljaju se rezultati svih statističkih poređenja.

5. Istražuju se sve kvantitativne modifikacije odgovora, koja je posljedica ponovljene primjene supstance, osim ako ne postoje opravdani razlozi da se one ne istražuju.

II.4.A.1.2. Farmakokinetika

1. U kontekstu procjene bezbjednosti i efikasnosti veterinarskog lijeka za ciljnu vrstu životinja je neophodno navesti osnovne farmakokinetičke podatke o aktivnoj supstanci, posebno ako se odnosi na novu supstancu ili formulaciju.

2. Ciljevi farmakokinetičkih studija na ciljnim vrstama životinja mogu se podijeliti u četiri glavna područja:

(a) da se opišu osnovne farmakokinetičke karakteristike (odnosno apsorpcija, raspodjela, odnosno distribucija, metabolizam i izlučivanje) aktivne supstance u formulaciji;

(b) da se upotrebe osnovne farmakokinetičke karakteristike za istraživanje odnosa između režima doziranja, koncentracije u plazmi i tkivu tokom vremena i farmakoloških, terapijskih i toksičnih efekata;

(c) kada je primjenjivo, da se uporede farmakokinetičke parametre kod različitih ciljnih vrsta i istražiti moguće razlike vezane za vrstu, koje utiču na bezbjednost za ciljne životinje i efikasnost veterinarskog lijeka;

(d) kada je primjenjivo, da se uporedi bioraspoloživost kao podrška u povezivanju (engl. Bridging) informacija o bezbjednosti i efikasnosti među različitim lijekovima, farmaceutskim oblicima, jačinama ili putevima primjene ili da se upordi uticaj promjene u proizvodnji ili sastavu.

3. Kod ciljnih vrsta životinja, farmakokinetičke studije su po pravilu potrebna kao dopuna farmakodinamičkih studija radi lakšeg uspostavljanja bezbjednih i efikasnih režima doziranja (put i mjesto primjene, doza, dozni interval, broj davanja itd.). Dodatne farmakokinetičke studije mogu da budu potrebne radi uspostavljanja režima doziranja zavisno od određenih razlika populacije.

4. Ako su farmakokinetičke studije dostavljene u okviru dijela 3 dosijea, može se navesti upućivanje na ove studije. Za fiksne kombinacije treba vidjeti odjeljak IV.

II.4.A.2. Razvoj rezistencije i vezani rizici kod životinja

1. Za odgovarajuće veterinarske lijekove (na primjer antimikrobne lijekove, antiparazitike) treba navesti podatak o trenutnoj rezistenciji (ako je primjenjivo) i mogućoj pojavi rezistencije koja je klinički značajna za navedenu indikaciju kod ciljne vrste životinja. Po mogućnosti se predstavljaju podaci o mehanizmima rezistencije, molekularnoj genetskoj osnovi rezistencije i brzini prenosa determinanti rezistencije. Kada je relevantno, predstavljaju se podaci o korezistenciji i unakrsnoj rezistenciji. Podnosilac zahtjeva predlaže mjere za ograničavanje razvoja rezistencije kod organizama od kliničkog značaja za predviđenu upotrebu veterinarskog lijeka.

2. Rezistencija od značaja za rizik po ljude se obrađuje u skladu sa dijelom II.3.A.4. tačka 3. Po potrebi se referiše na podatke iz dijela II.3.A.4. tačke 3.

II.4.A.3. Određivanje i potvrda doze

Potrebno je dostaviti odgovarajuće podatke za opravdanje predložene doze, dozni interval, trajanje liječenja i interval ponovnog liječenja.

Za studije sprovedene u terenskim uslovima se odgovarajuće informacije dostavljaju na način naveden u dijelu II.4.B., osim u opravdanim slučajevima.

II.4.A.4. Tolerancija kod ciljnih vrsta životinja

Kod ciljnih vrsta životinja se mora istražiti lokalna i sistemska tolerancija veterinarskog lijeka. Svrha studije o bezbjednosti za ciljne životinje je da se karakterišu znaci intolerancije i uspostavi odgovarajuća granica bezbjednosti pri upotrebi preporučenm putem primjene. Ovo se može postići povećanjem doze i/ili trajanja liječenja. Izvještaji o studijama moraju da sadrže podatke o svim očekivanim farmakološkim dejstvima i svim neželjenim reakcijama. Studije bezbjednosti za ciljne vrste životinja se sprovode se u skladu sa međunarodnim smjernicama Međunarodne saradnje za usklađivanje tehničkih zahtjeva za registraciju veterinarskih lijekova (International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products, VICH) i odgovarajućim smjernicama koje objavljuje EMA. I druge prekliničke studije, uključujući studije iz dijela 3. i klinička ispitivanja, sa odgovarajućim informacijama iz objavljene literature, mogu da pruže informacije o bezbjednosti kod ciljnih vrsta. Ovdje treba uključiti studije razvojne toksičnosti kod ciljnih vrsta životinja, a sažetak se dostavlja u dijelu 3. dosijea.

II.4.B. Klinička ispitivanja

II.4.B.1. Opšta načela

1. Klinička ispitivanja treba da budu osmišljena, da se sprovode i da se o njima izvještava u skladu sa međunarodnim smjernicama o dobroj kliničkoj praksi VICH i odgovarajućim smjernicama koje objavljuje EMA. Podaci koji su proistekli iz kliničkih ispitivanja koja su sprovedena van Crne Gore i Evropske Unije se mogu uzeti u obzir pri procjeni zahtjeva za izdavanje dozvole za lijek samo ako su podaci dovoljno reprezentativni za situaciju u Crnoj Gori, odnosno Evropskoj Uniji.

2. Ekperimentalni podaci kao što su eksploratorna /pilot-ispitivanja ili rezultati neeksperimentalnih pristupa moraju se potvrditi u kliničkim ispitivanjima, osim ako je drugačije opravdano.

3. Svrha kliničkih ispitivanja je da se u terenskim uslovima ispita bezbjednost i efikasnost veterinarskog lijeka za ciljne životinje u uobičajenim uslovima uzgoja 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. Ispitivanje treba da bude osmišljeno na način da se dokažu indikacije i uzmu u obzir kontraindikacije zavisno od vrste, starosti, rase i pola, uputstva za upotrebu veterinarskog lijeka, i sve neželjene reakcije koje može da ima.

4. Sva veterinarska klinička ispitivanja moraju da se sprovode u skladu sa detaljnim protokolom ispitivanja.

5. Za formulacije namijenjene za upotrebu u veterinarskim kliničkim ispitivanjima se na označavanju navode jasno i neizbrisivo riječi „samo za upotrebu u veterinarskom kliničkom ispitivanju”.

6. Osim ako je drugačije opravdano, klinička ispitivanja moraju da se sprovode na kontrolnim životinjama (kontrolisana klinička ispitivanja). Dobijeni rezultati o efikasnosti za novi lijek se upoređuju sa rezultatima za ciljnu vrstu životinja koja je dobijala veterinarski lijek za koji je izdata dozvola za lijek u Crnoj Gori ili Evropskoj uniji, za koji je bio dokazan prihvatljivi nivo efikasnosti i koji je bio odobren za predložene indikacije i za upotrebu kod iste ciljne vrste životinje, ili koja je dobila placebo ili nijesu bila liječena. Potrebno je dostaviti sve pozitivne ili negativne rezultate.

7. U osmišljavanju protokola, analizi i procjeni kliničkih ispitivanja se upotrebljavaju utvrđena statistička načela u skladu sa odgovarajućim smjernicama koje objavljuje EMA, osim ako je drugačije opravdano.

II.4.B.2. Dokumentacija

II.4.B2.1. Rezultati pretkliničkih studija

Kada je moguće, treba navesti podatke o rezultatima:

a) ispitivanja koja pokazuju farmakološku aktivnost, uključujući ispitivanja kojima se pokazuju farmakodinamički mehanizmi na kojima se temelji terapijsko dejstvo i ispitivanja koja pokazuju glavni farmakokinetički profil;

b) ispitivanja i istraživanja rezistencije, ako je primjenjivo;

c) ispitivanja koja pokazuju bezbjednost za ciljnu životinju;

d) ispitivanja kojima se određuje i potvrđuje doza (uključujući dozni interval, trajanje liječenja i mogući interval ponovnog liječenja).

Ako se tokom ispitivanja pojave neočekivani rezultati, potrebno ih je detaljno opisati. Izostavljanje bilo kojeg od navedenih podataka se mora opravdati. U svim izvještajima o pretkliničkim studijama se navode sljedeći podaci:

(a) sažetak;

(b) protokol ispitivanja;

(c) detaljan opis ciljeva, osmišljavanja i sprovođenje koje uključuje korišćene metode, aparate i materijale, podatke o vrsti, starosti, težini, polu, broju, rasi ili soju životinja, identifikaciju životinja, dozu, putev primjene i raspored davanja lijeka;

(d) statistička analiza rezultata, ako je potrebno;

(e) objektivnu raspravu o dobijenim rezultatima koja dovodi do zaključaka o efikasnosti i bezbjednosti veterinarskog lijeka za ciljnu životinju.

II.4.B2.2. Rezultati kliničkih ispitivanja

Svak ispitivač dostavlja sve podatke na pojedinačnim evidencionim kartonima, u slučaju individualnog liječenja, ili zbirnim evidencionim kartonima ako se radi o grupnom liječenju.

Nosilac dozvole za lijek mora da preduzme sve potrebne mjere da obezbijedi da se originalni dokumenti, na kojima se baziraju dostavljeni podaci, čuvaju najmanje pet godina nakon isteka dozvole za veterinarski lijek.

Kod svakog kliničkog ispitivanja, klinička opažanja se sumiraju u sažetak ispitivanja i rezultata, u kojem se posebno navodi:

(a) broj kontrolnih i ispitivanih životinja koje su liječene pojedinačno ili grupno, koje su razdijeljene prema vrsti, rasi ili soju, starosti i polu;

(b) broj životinja koje su bile prijevremeno isključene iz ispitivanja, i razlozi za njihovo isključivanje;

(c) za kontrolne životinje, treba navesti da li:

i. nijesu bile liječene;

ii. su primile placebo; ili

iii. su primale neki drugi veterinarski lijek koji je odobren u Evropskoj Uniji, za koji je bio pokazan prihvatljivi nivo efikasnosti i koji je odobren za predloženu indikaciju za upotrebu na istoj ciljnoj vrsti životinja; ili

iv. su primale istu aktivnu supstancu koja se ispituje u drugačijoj formulaciji ili drugim putem primjene;

(d) učestalost uočenih neželjenih reakcija;

(e) opažanja o uticaju na proizvodne sposobnosti životinja, kada je primjenjivo;

(f) podaci o ispitivanim životinjama koje bi mogle da budu pod povećanim rizikom zbog starosti, načina uzgoja, ishrane ili namijene, ili o životinjama čije fiziološko, ili patološko stanje zahtijeva posebnu pažnju;

(g) statističku procjenu rezultata.

Glavni ispitivač mora da izvuče opšte zaključke o efikasnosti veterinarskog lijeka i bezbjednosti za ciljne životinje pod predloženim uslovima upotrebe, a naročito sve podatke koji se odnose na indikacije i kontraindikacije, doziranje i prosječno trajanje liječenja i, po potrebi, uočenim interakcijama sa drugim veterinarskim lijekovima ili dodacima hrani za životinje, i sve posebne mjere opreza koje treba preduzeti tokom liječenja i kliničke znake predoziranja, ako su uočeni.

ODJELJAK III

ZAHTJEVI ZA BIOLOŠKE VETERINARSKE LJEKOVE

Ne dovodeći u pitanje posebne zahtjeve utvrđene zakonodavstvom Unije kojima je regulisana kontrola i iskorjenjivanje pojedinih zaraznih bolesti životinja, na biološke veterinarske lijekove se primjenjuju zahtjevi iz ove glave, osim kada su lijekovi namijenjeni za upotrebu kod nekih vrsta ili sa posebnim indikacijama definisanim u odjeljku IV i V ovog i odgovarajućim smjernicama.

ODJELJAK III.a

ZAHTJEVI ZA BIOLOŠKE VETERINARSKE LJEKOVE OSIM IMUNOLOŠKIH VETERINARSKIH LJEKOVA

Na biološke veterinarske lijekove iz člana 23 zakona, osim lijekova iz člana 24 zakona se primjenjuju zahtjevi iz ovog odjeljka, osim ako je drugačije određeno u odjeljku IV.

Dozvoljena je fleksibilnost po pitanju usaglašenosti sa zahtjevima u ovom odjeljku, ali sva odstupanja od zahtjeva u ovom Prilogu moraju da budu naučno opravdana i zasnovana na posebnim osobinama biološkog lijeka iz ovog odjeljka mogu da budu potrebni podaci o bezbjednosti, u zavisnosti od prirode lijeka.

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 lijeka

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

1. Navodi se kvalitativni i kvantitativni sastav biološkog veterinarskog lijeka. Ovaj odjeljak uključuje informacije o:

- (a) aktivnoj supstanci;
- (b) sastojcima pomoćnih supstanci, bez obzira na njihovu prirodu ili upotrijebljenu količinu, uključujući adjuvanse, konzervanse, stabilizatore, sredstva za zgušnjavanje, emulgatore, boje, pojačivače ukusa i aromatične supstance, markere itd.;
- (c) sastavu, odnosno spisku svih sastojaka farmaceutskog oblika i njihovoj količini po jedinici (uključujući mogući višak), funkcija sastojaka i upućivanje na njihove standarde kvaliteta (npr., kompendijalna monografija, ili specifikacije proizvođača);
- (d) pratećim rastvorima za rekonstituciju;

(c) vrsti kontejnera i sistema zatvaranja koji se upotrebljava za farmaceutski oblik i za sve prateće rastvore i oprema za rekonstituciju, ako je primjenjivo. Ako se oprema ne isporučuje zajedno sa biološkim veterinarskim lijekom, treba navesti odgovarajuće informacije o opremi.

2. Za podatke o kvantitativnom sastavu svih aktivnih i pomoćnih supstanci veterinarskog lijeka, u zavisnosti od farmaceutskog oblika, navodi se masa ili broj jedinica biološke aktivnosti, po jedinici doze ili po jedinici mase ili zapremine svake aktivne i pomoćne supstance.

3. Kada je moguće, navodi se biološka aktivnost po jedinici mase ili zapremine. Koristi se međunarodna jedinica biološke aktivnosti, ako postoji, osim ako je drugačije opravdano. Ako nije definisana međunarodna jedinica, jedinice biološke aktivnosti izražavaju se na način da daju nedvosmislene podatke o aktivnosti supstance koristeći jedinice Evropske farmakopeje, gdje je primjenjivo.

4. „Uobičajena terminologija” koja se koristi prilikom opisivanja sastojaka biološkog veterinarskog lijeka, bez obzira na primjenu ostalih odredbi čl. 221 stav 1 i 236 zakona i člana 6 ovog pravilnika, podrazumijeva:

(a) kod supstanci koje su navedene u Evropskoj farmakopeji ili, ako nisu navedene, farmakopeji zemalje Evropske unije, glavni naslov u zaglavlju monografije koji će biti obavezan za sve takve supstance, sa pozivom na navedenu farmakopeju;

(b) kod ostalih supstanci, INN koje je preporučila WHO, koji može biti povezan sa drugim nezaštićenim nazivom ili ako ovaj naziv ne postoji, tačnu naučnu oznaku; supstance koje nemaju međunarodni nezaštićeni naziv ni tačnu naučnu oznaku se opisuju navođenjem kako su i od čega pripremljene, a po potrebi se prilažu i drugi odgovarajući podaci;

(c) kod boja, oznaku ‘E’ u skladu sa Direktivom 2009/35/EC Evropskog Parlamenta i Savjeta o bojama koje mogu da budu dodate u lijekove.

III.a.2.A.2. Razvoj lijeka

Potrebno je dostaviti obrazloženje koje pored ostalog uključuje:

(a) izbor sastava i izbor sastojaka, posebno u vezi sa njihovim predviđenim funkcijama i koncentracijama;

(b) uključivanje konzervansa u sastav mora da se opravda;

(c) unutrašnje pakovanje i prikladnost kontejnera i sistema zatvaranja koji se upotrebljava za čuvanje i upotrebu gotovog lijeka. Dostavlja se studija interakcije između gotovog lijeka i primarnog pakovanja kad god postoji mogući rizik od takve interakcije, posebno za injekcione pripravke;

(d) mikrobiološke karakteristike (mikrobiološka čistoća i antimikrobna aktivnost) i uputstva za upotrebu;

(e) moguće dalje pakovanje, spoljašnje pakovanje, kada je potrebno;

(f) predložene veličine pakovanja u odnosu na predloženi put primjene, doziranje i ciljne vrste;

(g) mogući višak u formulaciji, kako bi se obezbijedila minimalna potencia na kraju roka upotrebe, sa obrazloženjem;

(h) odabir proizvodnog procesa aktivne supstance i gotovog lijeka;

(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 lijek;

(j) ako se uz gotov lijek prilaže sredstvo za doziranje, mora se dokazati tačnost odmjerene doze;

(k) Ako se sa gotovim lijekom preporučuje upotreba pratećeg ispitivanja (npr. dijagnostički test), navode se odgovarajuće informacije o testu.

(l) Uz obrazloženje se prilažu naučni podaci o razvoju proizvoda.

III.a.2.A.3. Karakterizacija

III.a.2.A.3.1. Pojašnjenje 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 je potrebna da 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. Adekvatna karakterizacija se sprovodi u fazi razvoja i po potrebi nakon značajnih promjena procesa.

2. Navode se sve dostupne odgovarajuće informacije o primarnoj i sekundarnoj strukturi i strukturi višeg reda, uključujući post-translacione (npr. glikoforme) i druge modifikacije aktivne supstance.

3. Navode se podaci o biološkoj aktivnosti (odnosno posebna sposobnost ili kapacitet lijeka da dostigne definisano biološko dejstvo). Biološka aktivnost se obično određuje, ili procjenjuje prikladnom, pouzdanom i kvalifikovanom metodom. Nepostojanje takve analize treba opravdati. Prepoznato je da će se opseg podataka o karakterizaciji povećati tokom razvoja.

4. Treba navesti razlog za odabir metoda upotrijebljenih za karakterizaciju i obrazložiti njihovu prikladnost.

III.a.2.A.3.2. Nečistoće

1. Potrebno je razmotriti nečistoće povezane sa procesom (na primjer, bjelančevine ćelije domaćina, DNK ćelije domaćina, ostaci medijuma, ispuštajuće supstance iz kolone) i nečistoće vezane sa proizvodom (na primjer prekursori, rascijepljeni oblici, produkti razgradnje, agregati). Navode se kvantitativni podaci o nečistoćama, uključujući maksimalnu količinu za najveću dozu. Za određene nečistoće povezane sa procesom (na primjer 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 proizvodnog postupka

1. Opis proizvodnog postupka koji se prilaže uz zahtjev za izdavanje dozvole za lijek iz čl. 221 stav 1 i 236 zakona i člana 6 ovog pravilnika mora da bude pripremljen na način da daje odgovarajući opis karakteristike primijenjenih postupaka.

2. Navodi se naziv, adresa i odgovornost svakog proizvođača, uključujući podizvođače, i svakog predloženog mjesta proizvodnje, ili pogona uključenog u proizvodnju, ispitivanje i puštanje serije lijeka u promet.

3. Opis procesa proizvodnje uključuje najmanje:

(a) različite faze proizvodnje, uključujući proizvodnju aktivne supstance i opis koraka purifikacije;

(b) dostavlja se dijagramom toka procesa svih naknadnih koraka, tako da se može procijeniti ponovljivost proizvodnog postupka i rizici od štetnih efekata na gotove lijekove, kao što je mikrobiološka kontaminacija;

(c) u slučaju kontinuirane proizvodnje, sve pojedinosti o preduzetim mjerama opreza za obezbjeđivanje homogenosti i konzistencije svake serije gotovog lijeka. Dostavlja se podatak kako se definiše serija i o predloženoj veličini komercijalne serije;

(d) spisak svih supstanci i odgovarajućih faza u kojima se koriste, uključujući supstance koje se tokom proizvodnje ne mogu povratiti;

(e) podaci o mješanju sa kvantitativnim podacima o svim upotrebljenim supstancama, uključujući primjer za reprezentativnu proizvodnu seriju;

(f) spisak in-procesnih kontrola i fazu proizvodnje u kojoj se sprovode i kriterijume prihvatljivosti;

(g) za sterilne proizvode, ako se koriste nefarmakopejski uslovi sterilizacije, podaci o upotrebljenom procesu sterilizacije i/ili aseptičnim postupcima.

4. Za kritične korake, ili kritične analize koje se upotrebljavaju u proizvodnom procesu (na primjer validacija procesa sterilizacije, ili aseptične obrade ili punjenja) se navodi opis, dokumentacija i rezultati validacije i/ili studija evaluacije, i validacija proizvodnog procesa kao cjeline, i dokazuje sa dostavljanjem rezultata za tri uzastopne serije koje su proizvedene opisanom metodom.

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

1. U smislu ove tačke „polazni materijali” su sve komponente, uključujući aktivne supstance, koje su upotrebljene u proizvodnji biološkog veterinarskog lijeka. Podloge koje se upotrebljavaju za proizvodnju aktivnih supstanci se smatraju jednim polaznim materijalom.

2. Potrebno je dostaviti kvalitativni i kvantitativni sastav kada Institut smatra da je ta informacija važna za kvalitet gotovog lijeka i rizike koje bi mogao da predstavlja.

3. Ako se za pripremu navedenih podloga upotrebljavaju materijali životinjskog porijekla, treba navesti upotrijebljenu vrstu životinja i tkivo i dokazati usklađenost sa odgovarajućim monografijama, uključujući opšte monografije i opšta poglavlja Evropske farmakopeje.

4. Podnosilac zahtjeva dostavlja dokumentaciju kojom dokazuje da polazni materijali, uključujući vakcinalni soj, ćelijski soj, seriju seruma i ostali materijal životinjskog porijekla kod kojih može da dođe do prenosa TSE, i proizvodnja veterinarskog lijeka ispunjavaju zahtjeve iz Smjernice o smanjenju rizika od prenosa uzročnika životinjske spongiformne encefalopatije putem lijekova za primjenu u humanoj i veterinarskoj medicini, i odgovarajuće monografije Evropske farmakopeje.

5. Kao dokaz o usklađenosti se može koristiti CEP koji je izdao EDQM uz upućivanje na odgovarajuću monografiju Evropske farmakopeje.

6. Dokumentacija mora da obuhvati specifikacije, podatke o ispitivanjima koja se sprovode radi kontrole kvaliteta svih serija polaznih materijala i rezultate serije za sve upotrebljene komponente, i dostavlja se u skladu sa navedenim odredbama.

7. Prilažu se sertifikati analize za polazne materijale, kako bi se dokazala usklađenost sa definisanom specifikacijom.

8. Boje u svim slučajevima moraju da ispunjavaju zahtjeve Direktive 2009/35/EZ o bojama koje mogu da budu dodate u lijekove.

9. Upotreba antibiotika tokom proizvodnje i konzervansa mora da bude u skladu sa Evropskom farmakopejom.

10. Za nove pomoćne supstance, tj. pomoćne supstance koje se u veterinarskom lijeku u Evropskoj uniji upotrebljavaju prvi put, ili imaju novi put primjene, treba obezbijediti podatke o proizvodnji, karakterizaciji i kontroli, sa upućivanjima na podatke o kliničkoj i nekliničkoj bezbjednosti. Za boje se izjave o usklađenosti iz dijela II.2.C2 tačaka 3 i 4 smatraju dovoljnim.

III.a.2.C.1. Polazni materijali opisani u farmakopeji

1. Monografije Evropske farmakopeje se primjenjuju na sve polazne materijale koji su u njima navedene, osim ako je dostavljeno odgovarajuće obrazloženje.

2. Za ostale supstance, Institut može da zahtijeva da se za lijek koji se proizvodi u Crnoj Gori poštuje njena nacionalna farmakopeja.

3. Opis analitičke metode može da se zamijeni upućivanjem na datu farmakopeju.

4. Rutinska ispitivanja koja se sprovode na svakoj seriji polaznih materijala treba da budu kao što su navedena u zahtjevu za izdavanje dozvole za lijek. Ako se koriste ispitivanja koja nijesu navedena u farmakopeji, treba dostaviti dokaz da polazni materijali ispunjavaju zahtjeve kvaliteta iz navedene farmakopeje.

5. Kada specifikacija ili druge odredbe iz monografije Evropske farmakopeje, ili farmakopeje neke od zemalja Evropske unije mogu da budu nedovoljne da se obezbijedi kvalitet supstance, Institut može da traži od podnosioca zahtjeva za izdavanje dozvole za lijek prikladnije specifikacije. Navodna nedovoljnost se prijavljuje organu koja je odgovoran za datu farmakopeju.

III.a.2.C.2. Polazni materijali koji nijesu opisani u farmakopeji

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

1. Ako se za proizvodnju veterinarskog lijeka koriste polazni materijali kao što su mikroorganizmi, tkiva biljnog ili životinjskog porijekla, ćelije ili tečnosti (uključujući krv) ljudskog, ili životinjskog porijekla, ili biotehnološki ćelijski konstrukti, treba opisati i dokumentovati porijeklo, uključujući geografsku regiju i istoriju polaznih materijala. Navodi se porijeklo i opšte zdravstveno stanje i imunološki status životinja od kojih je dobijen, a treba da se upotrebljavaju definisani pulovi polaznih materijala.

2. Za sojeve vakcine, uključujući ćelijske sojeve i grupne uzorke seruma te, ako je moguće, polazne materijale iz kojih potiču treba dokazati odsustvo stranih agensa (bakterije, mikoplazme, gljivice i virusi) u skladu sa Evropskom farmakopejom.

3. Potrebno je dostaviti podatke o svim supstancama biološkog porijekla koje se koriste u svim fazama proizvodnog postupka. Ovi podaci uključuju proizvodnu strategiju, postupke purifikacije i inaktivacije sa validacijom i sva ispitivanja koja se sprovode u procesnoj kontroli da se obezbijedi kvalitet, bezbjednost i konzistentnost proizvedenih serija gotovog lijeka, kao i podatke o svim ispitivanjima kontaminacije sprovedena na svakoj seriji supstance. Navode se sve posebne mjere opreza koje mogu biti potrebne tokom čuvanja polaznog materijala i po potrebi, rok trajanja.

4. Ako se koristi polazni materijal životinjskog ili humanog porijekla, opisuju se mjere kojima se obezbjeđuje odsustvo stranih agensa. Ako se utvrdi ili posumnja na prisustvo stranih agensa, taj materijal se odbacuje ili prerađuje validiranim tretmanom da bi se smanjio rizik od prisustva. Ako se utvrdi, ili posumnja prisustvo nakon tretmana, odgovarajući materijal se koristi samo ako se daljom preradom lijeka obezbjeđuje njihova eliminacija i/ili inaktivacija; eliminacija i/ili inaktivacija takvih stranih agensa se dokazuje.

5. Kod upotrebe ćelijskih sojeva treba pokazati da su svojstva ćelije ostala nepromijenjena sve do najvišeg nivoa pasaže koji je upotrebljen u proizvodnji.

6. Za genetski izmijenjene polazne materijale ova informacija mora da sadrži i podatke kao što su opis polaznih ćelija ili sojeva, konstrukcija ekspresionog vektora (naziv, porijeklo, funkcija replikona, pojačivač promotora i drugi regulatorni elementi), kontrola sekvence efikasno umetnute DNK ili RNK, oligonukleotidna sekvenca plazmidnog vektora u ćelijama, upotrijebljeni plazmid za kotransfekciju, dodati ili izbrisani geni, biološka svojstva konačnog konstrukta i eksprimirani geni, broj kopija i genetska stabilnost.

7. Za veterinarske lijekove koji sadrže, ili koji se sastoje od genetski modifikovanih organizama (GMO), uz dio zahtjeva o kvalitetu treba priložiti dokumente koji su obavezni u skladu sa Direktivom 2001/18/EC kojom se uređuje puštanje genetski modifikovanih organizama u životnu sredinu.

8. Kada je potrebno, moraju se dostaviti uzorci biološkog polaznog materijala, ili reagensa korišćenih u postupcima ispitivanja kako bi se Institutu omogućilo sprovođenje kontrolnih ispitivanja.

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

1. Dostavlja se opis u obliku monografije, koji uključuje:

- (a) naziv polaznog materijala koji ispunjava zahtjeve iz dijela III.a.2.A.1. tačke 4 se dopunjuje mogućim trgovačkim, ili naučnim sinonimima;
- (b) opis polaznog materijala napisan u formi koja se u Evropskoj farmakopeji upotrebljava za opis supstance;
- (c) funkcija polaznog materijala;
- (d) metode identifikacije;
- (e) posebne mjere opreza koje mogu biti potrebne tokom čuvanja polaznog materijala i po potrebi, rok upotrebe.

III.a.2.D. Kontrolna ispitivanja u toku proizvodnog procesa (procesna kontrola)

1. Dosije uključuje podatke o ispitivanjima koja se sprovode u procesnoj kontroli, koja se sprovode u međufazama proizvodnje radi provjere konzistentnosti proizvodnog procesa i gotovog lijeka. Za svako kontrolno ispitivanje se određuje specifikacija i opisuju analitičke metode. Treba dostaviti validaciju kontrolnih ispitivanja, osim ako je drugačije opravdano.

2. U specifikaciji za serije aktivne supstance se definišu kriterijumi prihvatljivosti i ispitivanja koja se upotrebljavaju za postizanje dovoljne kontrole kvaliteta aktivne supstance. Treba uključiti ispitivanje biološke aktivnosti, osim ako je drugačije opravdano. Određuju se gornje granične vrijednosti za nečistoće, pri čemu se uzimaju u obzir pitanja o bezbjednosti. Navodi se mikrobiološki kvalitet aktivne supstance. Potrebno je dokazati odsustvo stranih agensa (bakterija, mikoplazma, gljivica i virusa) u skladu sa Evropskom farmakopejom.

3. U skladu sa Direktivom 2010/63/EU o zaštiti životinja koje se koriste u naučne svrhe i Evropskom konvencijom o zaštiti kičmenjaka koji se koriste u eksperimentalne i druge naučne svrhe, ispitivanja se izvode na način da se upotrebi najmanji broj životinja i da prouzrokuje najmanje bola, patnje, stresa ili trajnih oštećenja. Ako je moguće, upotrebljava se alternativno ispitivanje in vitro kada se njime mogu zamijeniti ili smanji upotreba životinja ili umanjiti patnja.

III.a.2.E. Kontrolna ispitivanja gotovog lijeka

III.a.2.E.1. Specifikacija gotovog lijeka

Za sva ispitivanja se radi procjene kvaliteta navodi detaljan opis tehnika koje se upotrebljavaju pri analizi gotovog lijeka.

Ako postoje odgovarajuće monografije, a primjenjuju se procedure i granične vrijednosti drugačije od navedenih u monografijama Evropske farmakopeje ili ukoliko ona nije dostupna, u farmakopeji neke od zemalja Evropske unije, dostavlja se dokaz da bi gotov lijek, akobi se ispitivao u skladu sa navedenom monografijom, ispunjavao zahtjeve kvaliteta te farmakopeje za navedeni farmaceutski oblik. Zahtjev za izdavanje dozvole za lijek treba da sadrži spisak sprovedenih ispitivanja na reprezentativnim uzorcima svake serije gotovog lijeka. Ako je primjenjivo, navodi učestalost ispitivanja koja se sprovode na balku gotovog lijeka umjesto na jednoj ili više serija koje su iz njega pripremljene. Obrazlaže se učestalost ispitivanja koja se ne sprovode rutinski. Navode se i obrazlažu kriterijumi prihvatljivosti za puštanje u promet. Dostavlja se validacija kontrolnih ispitivanja koja se sprovode na gotovom lijeku.

Određuju se gornje granične vrijednosti za nečistoće, uzimajući u obzir pitanja o bezbjednosti.

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

1. Opšte karakteristike

Ispitivanja opštih karakteristika, kada je primjenjivo, se odnose na izgled gotovog lijeka i na fizička, ili hemijska ispitivanja, kao što su pH, osmolarnost itd. U svakom pojedinačom slučaju podnosilac zahtjeva mora za svaku navedenu karakteristiku da navede specifikacije i odgovarajuće granice pouzdanosti.

2. Identifikacija i ispitivanje potentnosti

Po potrebi se sprovodi poseban test identifikacije aktivne supstance. Kada je potrebno, ispitivanje identifikacije može se kombinovati sa ispitivanjem potentnosti.

Sprovodi se ispitivanje aktivnosti, ili ispitivanje za kvantifikaciju aktivne supstance ili ispitivanje za kvantitativno mjerenje funkcionalnosti (biološka aktivnost/ funkcionalni efekat) koji je vezan za odgovarajuća biološka svojstva, da bi se pokazalo da će svaka serija imati odgovarajuću potentnost koja obezbjeđuje njenu bezbjednost i efikasnost.

Biološka analiza je obavezna kada fizičko-hemijske metode ne pružaju odgovarajuću informaciju o kvalitetu lijeka. Takva analiza, kada je moguće, uključuje referentne materijale i statističke analize koje omogućuju izračunavanje granica pouzdanosti. Ako navedena ispitivanja ne mogu da se sprovedu na gotovom lijeka, moguće ih je sprovesti u međufazi, što kasnije u proizvodnom procesu.

Ako tokom proizvodnje gotovog lijeka dođe do razgradnje (degradacije), navode se maksimalno prihvatljivi nivoi pojedinačnih i ukupnih produkata razgradnje odmah nakon proizvodnje.

3. Identifikacija i analiza komponenti pomoćnih supstanci

Ako je neophodno, za pomoćne supstance se sprovodi barem identifikaciono ispitivanje. Za konzervanse je obavezno ispitivanje gornje i donje granične vrijednosti. Za sve druge komponente pomoćnih supstanci koje bi mogle da izazovu neželjene reakcije je obavezno ispitivanje gornje granične vrijednosti. Ako je primjenjivo, na gotovom lijeku se verifikuje količina i vrsta adjuvansa i njegovih komponenti, osim ako je drugačije opravdano.

4. Ispitivanja sterilnosti i čistoće

Odsustvo stranih agensa (bakterije, mikoplazme, gljivice i bakterijski endotoksini, po potrebi) se dokazuju u skladu sa Evropskom farmakopejom. Da bi se dokazalo odsustvo kontaminacije drugim supstancama, sprovode se odgovarajuća ispitivanja 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 odgovarajućom Evropskom farmakopejom, ova ispitivanja su od ključne važnosti za usklađenost sa monografijom. Potrebno je dostaviti dokaz da bi biološki veterinarski lijek ispunjavao zahtjeve, ako bi bio u potpunosti ispitan u skladu sa monografijom.

5. Rezidualna vlaga

Svaka serija liofilizovanog lijeka ili tableta se ispituje na rezidualnu vlagu.

6. Zapremina punjenja

Potrebno je sprovesti odgovarajuća ispitivanja za dokazivanje odgovarajuće zapremine punjenja.

III.a.2.E.3. Referentni standardi ili materijali

Potrebno je navesti informacije o proizvodnom procesu koji se upotrebljava za utvrđivanje referentnih materijala. Ako je tokom razvoja lijeka za određeno ispitivanje upotrebljeno više od jednog referentnog standarda, navodi se istorijat kvalifikacije sa opisom kako je održan odnos između različitih standarda.

Ako se upotrebljavaju referentni pripravci i standardi koji nisu opisani u Evropskoj farmakopeji, moraju se detaljno identifikovati i opisati.

III.a.2.F. Konzistentnost proizvedenih serija

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

Da bi se obezbijedio konzistentan kvalitet proizvedenih serija aktivne supstance i dokazala usklađenost sa specifikacijom, dostavljaju se podaci o reprezentativnim serijama.

III.a.2.F.2. Gotov lijek

Da bi se obezbijedio konzistentan kvalitet proizvedenih serija lijeka i dokazala usklađenost sa specifikacijom, treba dostaviti cjelokupan protokol tri uzastopne serije koje su reprezentativne za rutinsku proizvodnju.

III.a.2.G. Ispitivanja stabilnosti

1. Ispitivanja stabilnosti obuhvataju stabilnost aktivne supstance i gotovog lijeka, uključujući rastvarače, ako je potrebno. Ako se aktivne supstance čuvaju, predviđeni uslovi i trajanje čuvanja se definišu na osnovu podataka o stabilnosti; oni se mogu dobiti ispitivanjem samih aktivnih supstanci ili odgovarajućim ispitivanjem gotovog lijeka.

2. Opisuju se ispitivanja na osnovu kojih je predložen rok upotrebe, preporučeni uslovi čuvanja i specifikacije na kraju roka upotrebe koje je predložio podnosilac zahtjeva. Navedena ispitivanja se uvijek izvode u realnom (stvarnom) vremenu (engl. real-time studies); sprovode se na barem tri reprezentativne serije proizvedene u skladu sa opisanim procesom proizvodnje i na lijekovima koji se čuvaju u konačnom kontejneru, odnosno pakovanju; navedena ispitivanja uključuju ispitivanja biološke i fizičko-hemijske stabilnosti gotovog lijeka sprovedena u pravilnim vremenskim intervalima do navedenog kraja roka upotrebe.

3. Zaključci treba da sadrže rezultate analiza koji opravdavaju predloženi rok upotrebe 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. Kada se lijekovi daju sa hranom za životinje, prema potrebi se dostavljaju i podaci o roku upotrebe lijeka u različitim fazama miješanja, kada se miješa u skladu sa preporučenim uputstvom.

5. Ako gotov lijek treba rekonstituisati prije primjene, ili se daje u vodi za piće, treba priložiti podatke o predloženom roku upotrebe rekonstituisanog lijeka u skladu sa preporukama. Dostavljaju se i podaci koji opravdavaju predloženi rok upotrebe za rekonstituisani lijek.

6. Kod višedoznog kontejnera se po potrebi dostavljaju podaci o stabilnosti da bi se opravdao rok upotrebe lijeka nakon prvog otvaranja, i definiše specifikacija tokom upotrebe.

7. Kada je gotov lijek podložen nastanku razgradnih produkata, podnosilac zahtjeva navodi ove produkte i upotrijebljene metode identifikacije i postupke ispitivanja.

8. Podaci o stabilnosti, dobijeni od kombinovanih lijekova se mogu upotrebiti kada je odgovarajuće obrazloženo, za derivatne lijekove koji sadrže jednu ili više istih komponenti.

9. Treba dokazati efikasnost sistema konzerviranja. Mogu da budu dovoljni podaci o efikasnosti konzervansa u drugim sličnim biološkim veterinarskim lijekovima istog proizvođača.

III.a.2.H. Ostali podaci

U dokumentaciju se mogu uključiti podaci koji se odnose na kvalitet biološkog veterinarskog lijeka koji nijesu obuhvaćeni djelovima od III.a.2. do III.a.2.G.

III.a.3. Dio 3.: Dokumentacija o bezbjednosti (ispitivanja bezbjednosti i rezidua)

1. Svaki izvještaj o studiji uključuje:

- (a) kopiju plana studije (protokola);
- (b) izjavu o usaglašenosti sa dobrom laboratorijskom praksom, 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 sa napomenom o nivoima sa uočenim efektima i bez uočenih efekata, i o eventualnim neuobičajenim rezultatima;
- (h) naziv laboratorija;
- (i) ime vođe studije;
- (j) potpis i datum;
- (k) mjesto i vremenski period tokom kojeg je sprovedena studija;
- (l) legendu skraćenica i oznaka, bez obzira da li su međunarodno prihvaćene ili nijesu;
- (m) opis matematičkih i statističkih postupaka.

2. Objavljene studije mogu da se prihvate ako sadrže dovoljno podataka i pojedinosti za nezavisnu procjenu. Eksperimentalne tehnike se opisuju toliko detaljno da ih je moguće reprodukovati, a ispitivač mora da utvrdi njihovu validnost. Sažeci studija za koje nijesu dostupni detaljni izvještaji se ne prihvataju kao alidna dokumentacija. Za određene zahtjeve bezbjednosti može se uputiti EPMAR ako je supstanca prethodno procijenjena da bi se utvrdio MRL. Kada se upućuje na EPMAR, ne treba dostaviti studije koje su već procijenjene u okviru procjene MRL; dostavljaju se samo nove studije koje nijesu bile dostupne pri procjeni MRL. Ako način izlaganja (na primjer za korisnika) nije jednak načinu koji se upotrebljava u skladu sa Regulativom Komisije (EU) 2018/782 o utvrđivanju metodoloških principa za procjenu rizika i preporuka za upravljanje rizikom iz Uredbe (EC) br. 470/ 2009 o procedurama u Evropskoj uniji za utvrđivanje graničnih vrijednosti rezidua farmakološki aktivnih supstanci u hrani životinjskog porijekla i aktima donesenim na osnovu ove regulative, mogu da budu potrebne nove studije.

III.a.3.A. Ispitivanja bezbjednosti

1. Dokumentacija o bezbjednosti mora da bude odgovarajuća za procjenu:

- (a) moguće toksičnosti veterinarskog lijeka i sve opasne ili neželjene efekte na ciljnoj vrsti koji se mogu javiti pod predloženim uslovima upotrebe;
- (b) moguće rizike koji mogu da budu posljedica izloženosti ljudi veterinarskom lijeku, na primjer tokom davanja lijeka životinji;
- (c) mogućih rizika po životnu sredinu od upotrebe veterinarskog lijeka.

2. U nekim slučajevima može da bude potrebno ispitivanje metabolita polaznog jedinjenja, ako predstavljaju problematične rezidue.

3. Pomoćna supstanca koja se prvi put upotrebljava u veterinarskom lijeku ili koja se upotrebljava novim putem primjene se tretira kao aktivna supstanca.

4. Razmatraju se svi odjeljci iz dijela III.a.3.A. U zavisnosti od prirode lijeka, određeni odjeljci možda nisu relevantni pa se studije mogu izostaviti, kada je opravdano.

III.a.3.A.1. Precizna identifikacija lijeka i njegovih aktivnih supstanci:

- (a) međunarodni nezaštićeni naziv (INN);
- (b) IUPAC naziv;
- (c) CAS broj;
- (d) terapijska, farmakološka i hemijska klasifikacija;
- (e) sinonimi i skraćenice;
- (f) strukturna formula;
- (g) molekulska formula;
- (h) molekulska masa;
- (i) stepen nečistoće;
- (j) kvalitativni i kvantitativni sastav nečistoća;
- (k) opis fizičkih svojstava;
- (l) rastvorljivost u vodi i organskim rastvorima izražena u g/l, sa navođenjem temperature;
- (m) refrakcija svjetlosti, optička rotacija itd.;
- (n) formulacija lijeka.

III.a.3.A.2. Farmakologija

1. Farmakološke studije su od najveće važnosti za razjašnjavanje mehanizama pomoću kojih veterinarski lijek postiže terapijski efekat pa se zbog toga uključuju farmakološke studije sprovedene na ciljnim vrstama životinja, i kada je potrebno, na vrstama koje nijesu ciljne vrste. Ako je primjenjivo, mogu se navesti upućivanja na studije dostavljene u dijelu 4 dosijea.

2. Farmakološke studije mogu da pomognu i u razumijevanju toksikoloških pojava. Ako veterinarski lijek ima farmakološko dejstvo bez toksičnog odgovora, ili pri dozama koje su niže od doza kod kojih se javlja toksičnost, navedeno farmakološko dejstvo se uzima u obzir tokom procjene bezbjednosti veterinarskog lijeka.

3. Prije dokumentacije o bezbjednosti treba da budu dostavljeni podaci o farmakološkim istraživanjima koja su sprovedena na laboratorijskim životinjama, i svi bitni podaci do kojih se došlo tokom kliničkih ispitivanja na ciljnim životinjama.

III.a.3.A.2.1. Farmakodinamika

Potrebno je dostaviti informacije o mehanizmu dejstva aktivnih supstanci, sa podacima o primarnom i sekundarnom farmakodinamičkom dejstvu, kako bi se pomoglo razumijevanju neželjenih dejstava u studijama na životinjama. Detaljno izvještavanje o farmakodinamičkim svojstvima vezanim za terapijsko dejstvo se navode u dijelu 4A dosijea.

III.a.3.A.2.2. Farmakokinetika

Prilažu se podaci o sudbini aktivne supstance i njenih metabolita kod laboratorijskih životinja, koji treba da obuhvate apsorpciju, distribuciju, metabolizam i izlučivanje (engl. absorption,

distribution, metabolism and excretion ADME). Podaci treba da se odnose na dobijene vrijednosti za dozu/efekat u farmakološkim i toksikološkim studijama, da bi se odredila odgovarajuća izloženost.

III.a.3.A.3. Toksikologija

1. Prilikom pripreme dokumentacije o toksikologiji treba slijediti smjernice EMA o opštem pristupu ispitivanja i smjernice za pojedinačna ispitivanja. Ove smjernice uključuju toksikološke podatke koji su potrebni za utvrđivanje bezbjednosti po korisnika i procjenu štetnih dejstava na ciljne životinje i životnu sredinu.

2. Studije toksičnosti se obavljaju sa aktivnim supstancama, a ne sa formulisanim lijekom, osim ako se posebno zahtijeva drugačije.

3. Studije na životinjama se sprovode na utvrđenim sojevima laboratorijskih životinja za koji su (po mogućnosti) dostupni istorijski podaci.

III.a.3.A.3.1. Toksičnost nakon primjene jednokratne doze

Studije toksičnosti nakon primjene jednokratne doze mogu se koristiti za predviđanje:

- (a) mogućih efekata akutnog predoziranja kod ciljne vrste životinja;
- (b) mogućih efekata slučajne primjene kod ljudi;
- (c) doza koje se mogu korisno upotrebiti u studijama ponovljenih doza.

Studije toksičnosti jednokratne doze treba da otkriju akutne toksične efekte supstance i potrebno vrijeme za njihovu pojavu i vrijeme nastupa remisije.

Studije koje treba da se sprovedu se odabiru radi obezbjeđivanja podataka o bezbjednosti za korisnika, na primjer, ako se očekuje da bi korisnika veterinarskog lijeka bio značajno izložen inhalacijom ili dermalnim kontaktom, treba proučiti te puteve izloženosti.

III.a.3.A.3.2. Toksičnost nakon primjene 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

Dostavlja se sažetak svih znaka intolerancije koji su opaženi tokom studija na ciljnoj vrsti životinja, koje su bile sprovedene, obično sa konačnom formulacijom, u skladu sa zahtjevima dijela III.a.4.A.4. (tolerancija kod ciljnih vrsta životinja). Potrebno je navesti ispitivanja, doze kod kojih se pojavila intolerancija i vrste i rase životinja na koje se odnosi. Dostavljaju se i podaci o neočekivanim fiziološkim promjenama. Kompletne izvještaje o ovim ispitivanjima se uključuju dio 4. dosijea.

III.a.3.A.3.4. Reproduktivna i razvojna toksičnost

1. Studija dejstva na reprodukciju

Za lijekove za upotrebu kod priplodnih životinja se dostavljaju studije o reproduktivnoj bezbjednosti u skladu sa smjernicama VICH GL43. Za procjenu dejstva na korisnika se ne očekuju studije reproduktivne toksičnosti na laboratorijskim životinjama.

2. Studija razvojne toksičnosti (embrio-fetalne toksičnosti i teratogenosti)

Studije razvojne toksičnosti nijesu potrebne za procjenu dejstva kod ciljne vrste životinja za lijekove koji su namijenjeni samo za upotrebu kod životinja koje nijesu namijenjene za priplod. Za ostale lijekove treba sprovesti studije razvojne toksičnosti na najmanje jednoj vrsti, koja može da bude 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 (mutagenost)

Ispitivanja moguće genotoksičnosti se izvode da bi se otkrile promjene koje supstanca može da izazove u genetskom materijalu ćelija, osim ako je drugačije opravdano. Za svaku supstancu koja se prvi put koristi u veterinarskom lijeku se ispituju genotoksična svojstva.

Na aktivnim supstancama se sprovodi standardni niz ispitivanja genotoksičnosti u skladu sa standardnim ispitivanjima na osnovu utvrđenih smjernica (uključujući smjernice VICH GL23 i ispitivanja OECD).

III.a.3.A.3.6. Kancerogenost

Odluka o tome je li obavezno ispitivanje kancerogenosti zavisi od rezultata ispitivanja genotoksičnosti, odnosa između strukture i aktivnosti i rezultata ispitivanja toksičnosti nakon primjene ponovljenih doza koji bi mogli da ukažu na mogućnost hiperplastičnih/neoplastičnih promjena.

Razmatraju se svi poznati mehanizmi toksičnosti koji su specifični za vrstu, i sve razlike u metabolizmu između ispitivanih vrsta, ciljnih vrsta životinja i ljudi.

Ispitivanje kancerogenosti se sprovodi se skladu sa standardnim ispitivanjima na osnovu utvrđenih smjernica (uključujući smjernice VICH GL28 i ispitivanja OECD).

III.a.3.A.3.7. Izuzeci (odstupanja)

Ako je veterinarski lijek namijenjen za lokalnu primjenu, kod ciljne vrste životinja se istražuje sistemska apsorpcija. Ako se dokaže da je sistemska apsorpcija zanemariva, moguće je izostaviti ispitivanja toksičnosti nakon primjene ponovljenih doza, ispitivanja razvojne toksičnosti i ispitivanja kancerogenosti, osim ako se:

- (a) u predviđenim uslovima upotrebe očekuje da životinja veterinarski lijek unese oralno; ili
- (b) u predviđenim uslovima upotrebe očekuje da je korisnik veterinarskog lijeka izložen oralno.

III.a.3.A.4. Ostali zahtjevi

III.a.3.A.4.1. Posebne studije

Za posebne grupe supstanci, ili ako uočeno dejstvo tokom studija sa ponovljenom dozom kod životinja uključuje promjene koje ukazuju na, na primjer, imunogenost, imunotoksičnost, neurotoksičnost, ili endokrinu disfunkciju, moraju se sprovesti dalja ispitivanja, kao što su studije senzibilizacije ili ispitivanja odložene neurotoksičnosti. U zavisnosti od prirode lijeka, može biti potrebno sprovođenje dodatnih ispitivanja kako bi se procijenio osnovni mehanizam toksičnog dejstva, ili potencijal iritacije.

Za lijekove kod kojih može da dođe do izloženosti kože i očiju treba dostaviti studije o iritaciji i senzibilizaciji. Navedena ispitivanja se sprovode sa konačnom formulacijom.

Prilikom osmišljavanja ovih studija i procjene rezultata se uzimaju u obzir najnovija naučna saznanja i utvrđene smjernice.

III.a.3.A.4.2. Opažanja kod ljudi

Potrebno je dostaviti podatke koji pokazuju da li se farmakološki aktivne supstance u veterinarskom lijeku koriste kao lijekovi za liječenje ljudi. Ako se upotrebljavaju, treba napraviti kompilaciju iz objavljenih studija o svim opaženim dejstvima (uključujući neželjena dejstva) kod ljudi, i njihovom uzroku, u mjeri u kojoj mogu da budu značajni za procjenu bezbjednosti veterinarskog lijeka; ako se sastojci veterinarskog lijeka sami ne koriste ili se više ne koriste kao lijekovi za liječenje ljudi iz razloga bezbjednosti, treba navesti obrazloženje ako je javno dostupno.

III.a.3.A.4.3. Razvoj rezistencije i vezani rizik kod ljudi

Zahtjevi za podatke koji su navedeni u ovoj tački su vezani sa antibakterijskim supstancama i možda nijesu u potpunosti primjenjivi na druge vrste antimikrobnih supstanci (odnosno antivirusne lijekove, antimikotike i antiprotozoike); za supstance koje nisu antibakterijske i kod kojih je postojanje antimikrobne rezistencije dobro poznato mogu se ispuniti, isti zahtjevi, ako je primjenjivo.

Potrebni su podaci o mogućoj pojavi rezistentnih bakterija, ili determinanti rezistencije koje su od značaja za zdravlje ljudi, a vezane su sa upotrebom veterinarskih lijekova. U tom smislu je posebno važan mehanizam razvoja i selekcije takve rezistencije. Po potrebi se predlažu mjere za ograničavanje razvoja rezistencije zbog predviđene upotrebe veterinarskog lijeka.

Podaci o rezistenciji relevantnoj za kliničku upotrebu lijeka kod ciljnih životinja obrađuju se u skladu sa dijelom III.a.4.A.2. Prema potrebi se upućuje na podatke iz dijela III.a.4.A.2.

1. Kod životinja koje se koriste za proizvodnju hrane procjena rizika odnosi se na:

(a) prepoznavanje rezistentnih bakterija ili determinanti rezistencije koje bi mogle da budu vezane sa bolestima ljudi (zoonotske i/ili komensalne bakterije) i koje nastaju selekcijom radi upotrebe antimikrobnog veterinarskog lijeka kod ciljnih životinja (prepoznavanje opasnosti, engl. hazard identification);

(b) vjerovatnoću širenja prepoznatih opasnosti sa ciljne vrste životinja, kao posljedica upotrebe razmatranog veterinarskog lijeka;

(c) vjerovatnoća naknadnog izlaganja ljudi prepoznatoj opasnosti putem hrane ili neposrednim kontaktom i rezultirajuće posljedice (neželjeno dejstvo na zdravlje) po zdravlje ljudi. Smjernice su dostupne u VICH GL27 i smjernicama EU.

2. Kod kućnih ljubimaca razmatranje rizika po zdravlje ljudi ili javno zdravlje obuhvata:

(a) prepoznavanje rezistentnih bakterija ili determinanti rezistencije koje bi mogle da budu vezane sa bolestima ljudi i koje nastaju selekcijom radi upotrebe antimikrobnog veterinarskog lijeka kod ciljnih životinja;

(b) procjenu izloženosti zoonotskim i komensalnim bakterijama kod ciljne vrste životinja na osnovu uslova upotrebe razmatranog veterinarskog lijeka;

(c) razmatranje naknadnog izlaganja ljudi antimikrobnoj rezistenciji i posljedice po zdravlja ljudi.

3. Razmatra se rezistencija u životnoj sredini.

III.a.3.A.5. Bezbjednost po korisnika

Ovaj odjeljak o bezbjednosti po korisnika uključuje procjenu efekata koji su ustanovljeni u djelovima od III.a.3.A do III.a.3.A.4., i navedene efekte povezuje sa vrstom i trajanjem izlaganja ljudi lijeku, da bi se formulisala odgovarajuća upozorenja za korisnike i ostale mjere upravljanja rizikom.

Bezbjednost po korisnika se obrađuje u skladu sa smjernicama CVMP.

III.a.3.A.6. Procjena rizika za životnu sredinu

III.a.3.A.6.1. Procjena rizika po životnu sredinu od veterinarskih lijekova koji ne sadrže niti se sastoje od genetski modifikovanih organizama

1. Procjena rizika po životnu sredinu se sprovodi da bi se procjenio mogući štetni uticaj koje može da ima upotreba veterinarskog lijeka na životnu sredinu, i utvrdio rizika od tog dejstva. U procjeni se navode i sve mjere opreza koje mogu da budu potrebne za smanjenje takvog rizika.

2. Procjena se sastoji od dvije faze. Prva faza procjene je obavezna. Podaci procjene se dostavljaju u skladu sa smjernicama koje objavljuje EMA. Navodi se moguća izloženost životne sredine lijeku i nivo rizika vezanog za takvo izlaganje, posebno uzimajući u obzir:

- (a) ciljne vrste životinja i predloženi način upotrebe;
- (b) način primjene lijeka, posebno mogući opseg neposrednog prodiranja lijeka u ekosisteme;
- (c) moguću ekskreciju lijeka, njegovih aktivnih supstanci ili odgovarajućih metabolita preko liječenih životinja u životnu sredinu; postojanost u tim izlučevinama;

(d) odlaganje neupotrijebljenog veterinarskog lijeka ili drugih otpadnog proizvoda.

3. U drugoj fazi se sprovode dalja posebna istraživanja o sudbini lijeka i njegovom uticaju na pojedine ekosisteme u skladu sa smjernicama koje objavljuje EMA. U obzir se uzima opseg izloženosti životne sredine lijeku i raspoloživi podaci o fizičkim/hemijskim, farmakološkim i/ili toksikološkim osobinama predmetnih supstanci, uključujući metabolite u slučaju prepoznatog rizika, koji su dobijeni iz drugih ispitivanja sprovedenih u skladu sa ovim pravilnikom.

4. Za lijekove namijenjene životinjama koje se koriste za proizvodnju hrane, postojane, bioakumulativne i otrovne (PBT), ili vrlo postojane i vrlo bioakumulativne supstance (vPvB) se klasifikuju u skladu sa kriterijumima iz Priloga XIII. REACH Regulative i procjenjuju u skladu sa smjernicama za PBT, i vPvB u veterinarskim lijekovima koje objavljuje EMA.

III.a.3.A.6.2. Procjena rizika po životnu sredinu od veterinarskih lijekova koji sadrže ili se sastoje od genetski modifikovanih organizama

1. Uz zahtjev za izdavanje dozvole za veterinarski lijek koji sadrži ili se sastoji od genetski modifikovanih organizama se prilaže dokumentacija koju treba dostaviti u skladu sa članom 2. i dijelom C. Direktive 2001/18/EC kojom se uređuje puštanje genetski modifikovanih organizama u životnu sredinu.

2. Moguće neželjeno dejstvo po zdravlje ljudi i životnu sredinu do kojeg može doći tokom prenosa gena sa GMO na druge organizme, ili koje može da proizade iz genetskih modifikacija, se precizno procjenjuje od slučaja do slučaja. Cilj ovakve procjene rizika po životnu sredinu je da se prepozna i procijeni moguće neposredno i posredno, trenutno ili odloženo neželjeno dejstvo genetski modifikovanih organizama po zdravlje ljudi i životnu sredinu (uključujući biljke i životinje) i

sprovodi se u skladu sa načelima iz Priloga II. Direktive 2001/18/EZ kojom se uređuje puštanje genetski modificiranih organizama u životnu sredinu.

III.a.3.B. Ispitivanja rezidua

1. U ovoj tački se primjenjuju definicije iz Regulative (EZ) br. 470/2009 o procedurama u Evropskoj uniji za utvrđivanje graničnih vrijednosti rezidua farmakološki aktivnih supstanci u hrani životinjskog porijekla i aktima donesenim na osnovu ove regulative.

2. Eliminacija rezidua iz jestivih tkiva ili iz jaja, mlijeka i meda (voska, ako je prikladno) dobijenih iz liječenih životinja se proučava da bi se odredilo pod kojim uslovima i u kojem obimu rezidue mogu da ostanu u hrani dobijenoj od tih životinja. Pored toga, studije treba da omoguće određivanje perioda karence.

3. Za veterinarske lijekove namijenjene za upotrebu kod životinja za proizvodnju hrane, u dokumentaciji o reziduima treba da pokaže:

(a) u kojoj mjeri i koliko dugo rezidue veterinarskog lijeka ili njegovi metaboliti ostaju u jestivim tkivima liječene životinje, ili u mlijeku, jajima i/ili medu (vosku, ako je prikladno) dobijenim od takve životinje;

(b) da je moguće utvrditi realni period karence koji se može pratiti u uslovima farmakog uzgoja životinja, kako bi se spriječio rizik po zdravlje potrošača od hrane dobijene od liječenih životinja;

(c) da su analitičke metode korišćene u studijama eliminacije rezidua dovoljno validirane da se može garantovati da su dostavljeni podaci o reziduama odgovarajuća osnova za utvrđivanje perioda karence.

III.a.3.B.1. Identifikacija lijeka

Treba dostaviti identifikaciju veterinarskog lijeka odnosno veterinarskih lijekova korišćenih u ispitivanju, uključujući:

(a) sastav;

(b) rezultate fizičkih i hemijskih ispitivanja (potentnost i čistoća) za odgovarajuću seriju ili serije;

(c) identifikaciju serije.

III.a.3.B.2. Eliminacija rezidua (metabolizam i kinetika rezidua)

1. Svrha ovih ispitivanja, kojima se mjeri brzina kojom se rezidue eliminišu u ciljnoj životinji nakon zadnje primjene veterinarskog lijeka je da se omogući određivanje perioda karence koji je potreban da obezbijedi da u hrani dobijenoj od liječenih životinja nema rezidua koje mogu da predstavljaju opasnost za potrošače.

2. Izvještava se o trenutnom statusu MRL za komponente veterinarskog lijeka u odgovarajućoj ciljnoj vrsti.

3. Nivoi prisutnih rezidua se utvrđuju sa dovoljnom učestalošću nakon što su ispitivane životinje primile zadnju dozu veterinarskog lijeka. Studije na sisarima i pticama se sprovode u skladu sa smjernicama VICH GL48 i drugim odgovarajućim smjernicama. Studije o reziduama u medu se sprovode u skladu sa smjernicama VICH GL56, a studije o eliminaciji kod vodenih vrsta u skladu sa smjernicama VICH-a GL57.

4. Na osnovu evaluacije se obrađuje utemeljenje za predloženi period karence.

III.a.3.B.3. Analitička metoda za rezidue

Studija (studije) o eliminaciji rezidua, analitičke metode i njihova validacija moraju da budu u skladu sa smjernicama VICH GL49.

Primjerenost predložene analitičke metode se procjenjuje u odnosu na najnovija naučna i tehnička saznanja u vrijeme podnošenja zahtjeva.

III.a.4. Dio 4: Dokumentacija o efikasnosti (pretkliničke studije i klinička ispitivanja)

III.a.4.A. Pretkliničke studije

Cilj pretkliničkih studija je da se istraže bezbjednost i efikasnost lijeka za ciljnu životinju, pa su potrebna da bi se ustanovila farmakološka aktivnost, farmakokinetička svojstva, doza i dozni interval, rezistencija (ako je primjenjivo) i tolerancija na lijek kod ciljne životinje.

III.a.4.A.1. Farmakologija

III.a.4.A.1.1. Farmakodinamika

1. Potrebno je opisati farmakodinamičko dejstvo aktivnih supstanci u veterinarskom lijeku.
2. Na odgovarajući način se opisuje način djelovanja i farmakološko dejstvo na kojem se zasniva preporučena primjena u praksi, uključujući sekundarno dejstvo (ako postoji). Generalno, treba proučiti dejstvo na glavne tjelesne funkcije. Rezultati se izražavaju kvantitativno (npr. upotrebom dozno-efektne linije i/ili linije vrijeme - efekata) i, po mogućnosti, u poređenju sa supstancama čija je aktivnost dobro poznata. Ako se tvrdi da je aktivnost supstance veća u odnosu na supstancu čija je aktivnost dobro poznata, mora se prikazati razlika i pokazati da je statistički značajna.
3. Istražuju se svi efekti drugih karakteristika lijeka (kao što je put primjene ili formulacija) na farmakološku aktivnost aktivne supstance.
4. Eksperimentalne tehnike, osim ako su standardni postupci, moraju da budu opisane dovoljno detaljno da ih je moguće ponoviti i utvrditi njihova validnost. Eksperimentalni rezultati se navode jasno i predstavljaju se rezultati svih statističkih poređenja.
5. Istražuju se sve kvantitativne modifikacije odgovora, koja je posljedica ponovljene primjene supstance, osim ako ne postoje opravdani razlozi da se one ne istražuju.

III.a.4.A.1.2. Farmakokinetika

1. U kontekstu procjene bezbjednosti i efikasnosti veterinarskog lijeka za ciljnu vrstu životinja je neophodno navesti osnovne farmakokinetičke podatke o aktivnoj supstanci, posebno ako se odnosi na novu supstancu ili formulaciju.
2. Ciljevi farmakokinetičkih studija na ciljnim vrstama životinja mogu se podijeliti u četiri glavna područja:
 - (a) da se opišu osnovne farmakokinetičke karakteristike (odnosno apsorpcija, raspodjela, odnosno distribucija, metabolizam i izlučivanje) aktivne supstance u formulaciji;
 - (b) da se istraži odnos između režima doziranja, koncentracije u plazmi i tkivu tokom vremena i farmakoloških, terapijskih i toksičnih efekata;
 - (c) kada je primjenjivo, da se uporede farmakokinetičke parametre kod različitih ciljnih vrsta i istražiti moguće razlike vezane za vrstu, koje utiču na bezbjednost za ciljne životinje i efikasnost veterinarskog lijeka;

(d) kada je primjenjivo, da se uporedi bioraspoloživost kao podrška u povezivanju (engl. bridging) informacija o bezbjednosti i efikasnosti među različitim lijekovima, farmaceutskim oblicima, jačinama ili putevima primjene ili da se upordi uticaj promjene u proizvodnji ili sastavu.

3. Kod ciljnih vrsta životinja, farmakokinetičke studije su po pravilu potrebna kao dopuna farmakodinamičkih studija radi lakšeg uspostavljanja bezbjednih i efikasnih režima doziranja (put i mjesto primjene, doza, dozni interval, broj davanja itd.). Dodatne farmakokinetičke studije mogu da budu potrebne radi uspostavljanja režima doziranja zavisno od određenih razlika populacije.

4. Ako su farmakokinetičke studije dostavljene u okviru dijela 3 dosijea, može se navesti upućivanje na ove studije.

5. Za fiksne kombinacije treba vidjeti odjeljak IV.

III.a.4.A.2. Razvoj rezistencije i vezani rizici kod životinja

1. Za odgovarajuće veterinarske lijekove (na primjer supstance sa antimikrobnom i antiparazitskom aktivnošću) treba navesti podatak o trenutnoj rezistenciji (ako je primjenjivo) i mogućoj pojavi rezistencije koja je klinički značajna za navedenu indikaciju kod ciljne vrste životinja. Po mogućnosti se predstavljaju podaci o mehanizmima rezistencije, molekularnoj genetskoj osnovi rezistencije i brzini prenosa determinanti rezistencije. Kada je relevantno, predstavljaju se podaci o korezistenciji i unakrsnoj rezistenciji. Podnosilac zahtjeva predlaže mjere za ograničavanje razvoja rezistencije kod organizama od kliničkog značaja za predviđenu upotrebu veterinarskog lijeka.

2. Rezistencija od značaja za rizik po ljude se obrađuje u skladu sa dijelom 3 dosijea. Kada je potrebno, referiše se na podatke iz dijela 3 dosijea.

III.a.4.A.3. Određivanje i potvrda doze

Potrebno je dostaviti odgovarajuće podatke za opravdanje predložene doze, dozni interval, trajanje liječenja i interval ponovnog liječenja.

Za studije sprovedene u terenskim uslovima se odgovarajuće informacije dostavljaju na način naveden u kliničkim studijama.

III.a.4.A.4. Tolerancija kod ciljnih vrsta životinja

1. Kod ciljnih vrsta životinja se mora istražiti lokalna i sistemska tolerancija veterinarskog lijeka. Svrha studije o bezbjednosti za ciljne životinje je da se karakterišu znaci intolerancije i uspostavi odgovarajuća granica bezbjednosti pri upotrebi preporučenm putem primjene. Ovo se može postići povećanjem doze i/ili trajanja liječenja.

2. Izvještaji o studijama moraju da sadrže podatke o svim očekivanim farmakološkim dejstvima i svim neželjenim reakcijama. Studije bezbjednosti za ciljne vrste životinja se sprovode se u skladu sa međunarodnim smjernicama VICH i odgovarajućim smjernicama koje objavljuje EMA. Druge prekliničke i kliničke studije, sa odgovarajućim informacijama iz objavljene literature, mogu da pruže informacije o bezbjednosti kod ciljnih vrsta.

III.a.4.B. Klinička ispitivanja

III.a.4.B.1. Opšta načela

1. Klinička ispitivanja treba da budu osmišljena, da se sprovode i da se o njima izvještava u skladu sa međunarodnim smjernicama VICH i odgovarajućim smjernicama koje objavljuje EMA. Podaci koji su proistekli iz kliničkih ispitivanja koja su sprovedena van Crne Gore i Evropske unije

se mogu uzeti u obzir pri procjeni zahtjeva za izdavanje dozvole za lijek samo ako su podaci dovoljno reprezentativni za situaciju u Crnoj Gori, odnosno Evropskoj uniji.

2. Eksperimentalni podaci kao što su eksploratorna /pilot-ispitivanja ili rezultati neeksperimentalnih pristupa moraju se potvrditi podacima dobijenim pod uslovima na terenu, osim ako je drugačije opravdano.

3. Svrha kliničkih ispitivanja je da se u terenskim uslovima ispita bezbjednost i efikasnost veterinarskog lijeka za ciljne životinje u uobičajenim uslovima uzgoja 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. Ispitivanje treba da bude osmišljeno na način da se dokažu indikacije i uzmu u obzir kontraindikacije zavisno od vrste, starosti, rase i pola, uputstva za upotrebu veterinarskog lijeka, i sve neželjene reakcije koje može da ima.

4. Sva veterinarska klinička ispitivanja moraju da se sprovode u skladu sa detaljnim protokolom ispitivanja. Za formulacije namijenjene za upotrebu u veterinarskim kliničkim ispitivanjima se na označavanju navode jasno i neizbrisivo riječi „samo za upotrebu u veterinarskom kliničkom ispitivanju”.

5. Osim ako je drugačije opravdano, klinička ispitivanja moraju da se sprovode na kontrolnim životinjama (kontrolisana klinička ispitivanja). Dobijeni rezultati o efikasnosti za novi lijek se upoređuju sa rezultatima za ciljnu vrstu životinja koja je dobijala veterinarski lijek za koji je izdata dozvola za lijek u Crnoj Gori ili Evropskoj uniji, za koji je bio dokazan prihvatljivi nivo efikasnosti i koji je bio odobren za predložene indikacije i za upotrebu kod iste ciljne vrste životinje, ili koja je dobila placebo ili nije bila liječena. Potrebno je dostaviti sve pozitivne ili negativne rezultate.

6. U osmišljavanju protokola, analizi i procjeni kliničkih ispitivanja se upotrebljavaju utvrđena statistička načela u skladu sa odgovarajućim smjernicama koje objavljuje EMA, osim ako je drugačije opravdano.

III.a.4.B.2. Dokumentacija

Dokumentacija o efikasnosti uključuje svu pretkliničku i kliničku dokumentaciju, bila da je povoljna ili nepovoljna za veterinarski lijek, kako bi se omogućila potpuna objektivna procjena odnosa koristi i rizika lijeka.

III.a.4.B2.1. Rezultati pretkliničkih studija

Kada je moguće, treba navesti podatke o rezultatima:

- a) ispitivanja koja pokazuju farmakološku aktivnost;
- b) kojima se pokazuju farmakodinamički mehanizmi na kojima se temelji terapijsko dejstvo;
- c) ispitivanja koja pokazuju glavni farmakokinetički profil;
- d) ispitivanja koja pokazuju bezbjednost za ciljnu životinju;
- e) ispitivanja kojima se određuje i potvrđuje doza (uključujući dozni interval, trajanje liječenja i mogući interval ponovnog liječenja);
- f) ispitivanja i istraživanja rezistencije, ako je primjenjivo.

U slučaju da se tokom ispitivanja pojave neočekivani rezultati, potrebno ih je detaljno opisati. Pored toga, u svim izvještajima o pretkliničkim studijama se navode sljedeći podaci:

- (a) sažetak;
- (b) protokol ispitivanja;
- (c) detaljan opis ciljeva, osmišljavanja i sprovođenja koje uključuje korišćene metode, aparate i materijale, podatke o vrsti, starosti, težini, polu, broju, rasi ili soju životinja, identifikaciju životinja, dozu, putev primjene i raspored davanja lijeka;
- (d) statistička analiza rezultata;

(e) objektivnu raspravu o dobijenim rezultatima sa zaključcima o efikasnosti i bezbjednosti veterinarskog lijeka za ciljnu životinju.

Izostavljanje bilo kojeg od navedenih podataka se mora opravdati.

III.a.4.B2.2. Rezultati kliničkih ispitivanja

Svaki ispitivač dostavlja sve podatke na pojedinačnim evidencionim kartonima, u slučaju individualnog liječenja, ili zbirnim evidencionim kartonima ako se radi o grupnom liječenju.

Nosilac dozvole za lijek mora da preduzme sve potrebne mjere da obezbijedi da se originalni dokumenti, na kojima se baziraju dostavljeni podaci, čuvaju najmanje pet godina nakon isteka dozvole za veterinarski lijek.

Kod svakog kliničkog ispitivanja, klinička opažanja se sumiraju u sažetak ispitivanja i rezultata, u kojem se posebno navodi:

(a) broj kontrolnih i ispitivanih životinja koje su liječene pojedinačno ili grupno, koje su razdijeljene prema vrsti, rasi ili soju, starosti i polu;

(b) broj životinja koje su bile prijevremeno isključene iz ispitivanja, i razlozi za njihovo isključivanje;

(c) za kontrolne životinje, treba navesti da li:

i. nijesu bile liječene;

ii. su primile placebo; ili

iii. su primale neki drugi veterinarski lijek koji je odobren u Evropskoj uniji, za koji je bio pokazan prihvatljivi nivo efikasnosti i koji je odobren za predloženu indikaciju za upotrebu na istoj ciljnoj vrsti životinja; ili

iv. su primale istu aktivnu supstancu koja se ispituje u drugačijoj formulaciji ili drugim putem primjene;

(d) učestalost uočenih neželjenih reakcija;

(e) opažanja o uticaju na proizvodne sposobnosti životinja, kada je primjenjivo;

(f) podaci o ispitivanim životinjama koje bi mogle da budu pod povećanim rizikom zbog starosti, načina uzgoja ili ishrane ili namjene, ili o životinjama čije fiziološko, ili patološko stanje zahtijeva posebnu pažnju;

(g) statističku procjenu rezultata.

Glavni ispitivač mora da izvuče opšte zaključke o efikasnosti veterinarskog lijeka i bezbjednosti za ciljne životinje pod predloženim uslovima upotrebe, a naročito sve podatke koji se odnose na indikacije i kontraindikacije, doziranje i prosječno trajanje liječenja i, po potrebi, uočenim interakcijama sa drugim veterinarskim lijekovima ili dodacima hrani za životinje, i sve posebne mjere opreza koje treba preduzeti tokom liječenja i kliničke znake predoziranja, ako su uočeni.

ODJELJAK III.b

ZAHTJEVI ZA IMUNOLOŠKE VETERINARSKE LJEKOVE

Na imunološke veterinarske lijekove definisane članom 24 Zakona se primjenjuju zahtjevi iz ovog odjeljka, 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 ili mikrobiološki podaci)

III.b.2.A. Opis lijeka

III.b.2.A.1. Kvalitativni i kvantitativni sastav

1. Navodi se kvalitativni i kvantitativni sastav svih sastojaka imunološkog veterinarskog lijeka uključujući navođenje ili opis:

- (a) aktivne supstance;
- (b) sastojaka adjuvansa;
- (c) sastojaka pomoćnih supstanci, bez obzira na njihovu prirodu ili upotrijebljenu količinu, uključujući konzervanse, stabilizatore, boje, pojačivače ukusa i aromatične supstance, markere itd.;
- (d) pratećih rastvora za rekonstituciju;

2. Podaci iz tačke 1 se dopunjuju bitnim podacima o unutrašnjem pakovanju i po potrebi spoljašnjem pakovanju i, kada je potrebno, o načinu zatvaranja sa podacima o opremi pomoću koje će se imunološki veterinarski lijek upotrebljavati ili davati i koji se isporučuje zajedno sa lijekom. Ako se oprema ne isporučuje zajedno sa imunološkim veterinarskim lijekom, obezbjeđuju se odgovarajući podaci o opremi, ukoliko je to potrebno za procjenu lijeka.

3. Uobičajena terminologija koja se koristi prilikom opisivanja sastojaka imunološkog veterinarskog lijeka, bez obzira na primjenu ostalih odredbi čl. 221 stav 1 i 236 zakona i člana 6 ovog pravilnika, podrazumijeva:

(a) kod supstanci koje su navedene u Evropskoj farmakopeji ili, ako nisu navedene, farmakopeji zemalje Evropske unije, glavni naslov u zaglavlju monografije koji će biti obavezan za sve takve supstance, sa pozivom na navedenu farmakopeju;

(b) kod ostalih supstanci, INN koje je preporučila WHO, koji može biti povezan sa drugim nezaštićenim nazivom ili ako ovaj naziv ne postoji, tačnu naučnu oznaku; supstance koje nemaju međunarodni nezaštićeni naziv ni tačnu naučnu oznaku se opisuju navođenjem kako su i od čega pripremljene, a po potrebi se prilažu i drugi odgovarajući podaci;

(c) kod boja, oznaku 'E' u skladu sa Direktivom 2009/35/EC Evropskog Parlamenta i Savjeta o bojama koje mogu da budu dodate u lijekove.

4. Za podatke o kvantitativnom sastavu aktivnih supstanci imunološkog veterinarskog lijeka, treba, kada je moguće, navesti broj organizama, sastav specifičnih proteina, masu, broj internacionalnih jedinica (IU) (engl. International Units IU) ili jedinica biološke aktivnosti po jedinici doze ili zapremine, a kod adjuvansa i sastojaka pomoćnih supstanci, masu ili zapreminu svakog od njih, uzimajući u obzir podatke iz dijela II.b.2.B.

5. Upotrebljava se međunarodna jedinica biološke aktivnosti, ako je definisana.

6. Jedinice biološke aktivnosti za koje ne postoje objavljeni podaci se izražavaju na način da daju nedvosmislene podatke o aktivnosti sastojaka, na primjer navođenjem količine koja je određena titracijom ili ispitivanjem potence gotovog lijeka.

7. Sastav se navodi u obliku minimalnih količina i, kada je potrebno, sa maksimalnim količinama.

III.b.2.A.2. Razvoj lijeka

Potrebno je dostaviti obrazloženje koje pored ostalog uključuje:

(a) izbor sastava i izbor sastojaka, posebno u vezi sa njihovim predviđenim funkcijama i koncentracijama;

(b) uključivanje konzervansa u sastav mora da se opravda;

(c) unutrašnje pakovanje i prikladnost kontejnera i sistema zatvaranja koji se upotrebljava za čuvanje i upotrebu gotovog lijeka. Dostavlja se studija interakcije između gotovog lijeka i primarnog pakovanja kad god postoji mogući rizik od takve interakcije, posebno za injekcione pripravke;

- (d) moguće dalje pakovanje, spoljašnje pakovanje, kada je potrebno;
 - (e) predložene veličine pakovanja u odnosu na predloženi put primjene, doziranje i ciljne vrste;
 - (f) mogući višak u formulaciji, kako bi se obezbijedila minimalna potencia na kraju roka upotrebe, sa obrazloženjem;
 - (g) odabir proizvodnog procesa aktivne supstance i gotovog lijeka;
 - (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 lijek;
 - (i) ako se sa gotovim lijekom preporučuje upotreba pratećeg ispitivanja (npr. dijagnostički test), navode se odgovarajuće informacije o testu.
2. Uz obrazloženje se prilažu naučni podaci o razvoju proizvoda.

III.b.2.B. Opis proizvodnog postupka

1. Opis proizvodnog postupka koji se prilaže uz zahtjev za izdavanje dozvole za lijek u skladu sa čl. 221 stav 1 i 236 zakona i članom 6 ovog pravilnika, mora da bude pripremljen na način da daje odgovarajući opis karakteristike primijenjenih postupaka, uključujući identifikaciju ključnih faza proizvodnog procesa.
2. Opis proizvodnog postupka uključuje najmanje:
 - (a) različite faze proizvodnje (uključujući proizvodnju antigena i postupke purifikacije) sa dijagramom toka procesa, tako da se može procijeniti ponovljivost proizvodnog postupka i rizici od štetnih efekata na gotove lijekove, kao što je mikrobiološka kontaminacija;
 - (b) u slučaju kontinuirane proizvodnje, sve pojedinosti o preduzetim mjerama opreza za obezbjeđivanje homogenosti i konzistencije svake serije gotovog lijeka. Dostavlja se podatak kako se definiše serija i o predloženoj veličini komercijalne serije;
 - (c) spisak svih supstanci i odgovarajućih faza u kojima se koriste, uključujući supstance koje se tokom proizvodnje ne mogu povratiti;
 - (d) podaci o mješanju sa kvantitativnim podacima o svim upotrebljenim supstancama, uključujući primjer za reprezentativnu proizvodnu seriju;
 - (e) spisak in-procesnih kontrola i faza proizvodnje u kojoj se sprovode;
 - (g) za sterilne proizvode, ako se koriste nefarmakopejski uslovi sterilizacije, podaci o upotrebljenom procesu sterilizacije i/ili aseptičnim postupcima.
3. Potrebno je opisati, dokumentovati i dostaviti rezultate validacije svih metoda kontrole koje se upotrebljavaju u proizvodnom procesu, osim ako je drugačije opravdano. Dokazuje se validacija ključnih faza proizvodnog procesa i validacija cjelokupnog proizvodnog procesa, pri čemu se navode rezultati tri uzastopne serije koje su proizvedene po opisanoj metodi.

III.b.2.C. Proizvodnja i kontrola polaznih materijala

1. U smislu ovog dijela „polazni materijali” su sve komponente koje su upotrebljene u proizvodnji imunološkog veterinarskog lijeka.
2. Komercijalno dostupni sistemi adjuvansa koji su spremni za upotrebu, sa oznakom robne marke, i podloge koje se upotrebljavaju za proizvodnju aktivne supstance koji se sastoje od više komponenti se smatraju jednim polaznim materijalom. Ipak, potrebno je dostaviti kvalitativni i kvantitativni sastav kada Institut smatra da je ta informacija važna za kvalitet gotovog lijeka i rizike koje bi mogao da predstavlja.
3. Ako se za pripremu navedenih podloga upotrebljavaju materijali životinjskog porijekla, treba navesti upotrijebljenu vrstu životinja i tkivo i dokazati usklađenost sa odgovarajućim monografijama, uključujući opšte monografije i opšta poglavlja Evropske farmakopeje.

4. Podnosilac zahtjeva dostavlja dokumentaciju kojom dokazuje da polazni materijali, uključujući vakcinalni soj, ćelijski soj, serija seruma i ostali materijal životinjskog porijekla kod kojih može da dođe do prenosa TSE, i proizvodnja veterinarskog lijeka ispunjavaju zahtjeve iz Smjernice o smanjenju rizika od prenosa uzročnika životinjske spongiformne encefalopatije putem lijekova za primjenu u humanoj i veterinarskoj medicini, i odgovarajuće monografije Evropske farmakopeje. Kao dokaz o usklađenosti se može koristiti CEP koji je izdao EDQM uz upućivanje na odgovarajuću monografiju Evropske farmakopeje.

5. Dokumentacija mora da obuhvati specifikacije, podatke o ispitivanjima koja se sprovode radi kontrole kvaliteta svih serija polaznih materijala i rezultate serije za sve upotrebene komponente, i dostavlja se u skladu sa zahtjevima iz ovog dijela.

6. Prilažu se sertifikati analize za polazne materijale, kako bi se dokazala usklađenost sa definisanom specifikacijom.

7. Boje u svim slučajevima moraju da ispunjavaju zahtjeve Direktive 2009/35/EZ o bojama koje mogu da budu dodate u lijekove.

8. Upotreba antibiotika tokom proizvodnje i uključivanje konzervansa u sastav gotovog lijeka mora da bude opravdano i u skladu sa Evropskom farmakopejom.

9. Za nove pomoćne supstance, tj. pomoćne supstance koje se u veterinarskom lijeku u Evropskoj Uniji upotrebljavaju prvi put, ili imaju novi put primjene, treba obezbijediti podatke o proizvodnji, karakterizaciji i kontroli, sa upućivanjima na podatke o kliničkoj i nekliničkoj bezbjednosti. Za boje se izjave o usklađenosti iz dijela II.2.C2 tačaka 3 i 4 smatraju dovoljnim.

III.b.2.C.1. Polazni materijali opisani u farmakopeji

1. Monografije Evropske farmakopeje se primjenjuju na sve polazne materijale koji su u njima navedeni, osim ako je dostavljeno odgovarajuće obrazloženje.

2. Za ostale supstance, Institut može da zahtijeva da se za lijek koji se proizvodi u Crnoj Gori poštuje njena nacionalna farmakopeja.

3. Opis analitičke metode može da se zamijeni upućivanjem na datu farmakopeju.

4. Rutinska ispitivanja koja se sprovode na svakoj seriji polaznih materijala treba da budu kao što su navedena u zahtjevu za izdavanje dozvole za lijek. Ako se koriste ispitivanja koja nijesu navedena u farmakopeji, treba dostaviti dokaz da polazni materijali ispunjavaju zahtjeve kvaliteta iz navedene farmakopeje.

5. Kada specifikacija ili druge odredbe iz monografije Evropske farmakopeje, ili farmakopeje neke od zemalja Evropske unije mogu da budu nedovoljne da se obezbijedi kvalitet supstance, Institut može da traži od podnosioca zahtjeva za izdavanje dozvole za lijek prikladnije specifikacije. Navodna nedovoljnost se prijavljuje organu koja je odgovoran za datu farmakopeju.

III.b.2.C.2. Polazni materijali koji nijesu opisani u farmakopeji

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

1. Opis se dostavlja u obliku monografije.

2. Kada god je moguće, proizvodnja vakcina treba da se zasniva na sistemu sjemenskih serija i uspostavljenim ćelijskim linijama. Za proizvodnju imunoloških veterinarskih lijekova koji se sastoje od seruma treba navesti porijeklo, opšte zdravstveno stanje i imunološki status proizvodnih životinja i treba da se upotrebljavaju definisani »pulovi« polaznih materijala.

3. Potrebno je opisati i dokumentovati porijeklo, geografsku regiju, i istoriju polaznih materijala.

4. Za genetski izmijenjene polazne materijale ova informacija mora da sadrži i podatke kao što su opis polaznih ćelija, ili sojeva, konstrukciju ekspresionog vektora (naziv, porijeklo, funkcija

replikona, pojačivač promotera i drugi regulacioni elementi), kontrolu sekvence efikasno umetnute DNK ili RNK, oligonukleotidna sekvenca plazmidnog vektora u ćelijama, upotrijebljeni plazmid za kotransfekciju, dodati ili izbrisani geni, biološka svojstva konačnog konstrukta i izraženi geni, broj kopija i genetska stabilnost.

5. Za veterinarske lijekove koji sadrže, ili koji se sastoje od genetski modificiranih organizama (GMO), uz dio zahtjeva o kvalitetu treba priložiti dokumente koji su obavezni u skladu sa Direktivom 2001/18/EC kojom se uređuje puštanje genetski modificiranih organizama u životnu sredinu.

6. Kod vakcinalnog soja, uključujući ćelijske sojeve i sirovi serum za proizvodnju antiseruma, ispituje se identitet i dokazuje odsustvo stranih agensa u skladu sa Evropskom farmakopejom.

7. Potrebno je dostaviti podatke o svim supstancama biološkog porijekla koje su upotrebljene u svim fazama proizvodnog postupka, koje uključuju:

(a) podatke o porijeklu materijala;

(b) podatke o svakom primijenjenom postupku prerade, purifikacije i inaktivacije, sa podacima o validaciji navedenih postupaka i kontrolama u toku proizvodnje;

(c) podatke o svim ispitivanjima kontaminacije, sprovedena na svakoj seriji supstance.

8. Ako se utvrdi ili posumnja na prisustvo stranih agensa, taj materijal se odbacuje ili preraduje validiranim tretmanom da bi se smanjio rizik od prisustva. Ako se utvrdi, ili posumnja prisustvo nakon tretmana, odgovarajući materijal se koristi samo ako se daljom preradom lijeka obezbjeđuje njihova eliminacija i/ili inaktivacija; eliminacija i/ili inaktivacija takvih stranih agensa se dokazuje.

9. Kod upotrebe ćelijskih sojeva treba pokazati da su svojstva ćelije ostala nepromijenjena sve do najvišeg nivoa pasaže koji je upotrebljen u proizvodnji.

10. Za žive atenuirane vakcine se dostavlja potvrda o stabilnosti svojstava atenuacije vakcinalnog soja. Ovo se obično postiže odsustvom povratka virulencije kod ciljane vrste životinja, osim ako je sa atenuacijom povezano neko specifično svojstvo (npr. genetski marker, termalna stabilnost).

11. Kada je to potrebno, dostavljaju se uzorci biološkog polaznog materijala, ili reagensa korišćenih u postupcima ispitivanja kako bi Institut mogao da organizuje sprovođenje kontrolnih ispitivanja.

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

1. Dostavlja se opis u obliku monografije, koji uključuje:

(a) naziv polaznog materijala koji ispunjava zahtjeve iz dijela III.b.2.A.1. tačke 3 se dopunjuje mogućim trgovačkim, ili naučnim sinonimima;

(b) opis polaznog materijala napisan u formi koja se u Evropskoj farmakopeji upotrebljava za opis supstance;

(c) funkcija polaznog materijala;

(d) metode identifikacije;

(e) posebne mjere opreza koje mogu biti potrebne tokom čuvanja polaznog materijala i po potrebi, rok upotrebe.

III.b.2.D. Kontrolna ispitivanja u toku proizvodnog procesa (procesna kontrola)

1. Dosije uključuje podatke o kontrolnim ispitivanjima, koja se sprovode u međufazama proizvodnje radi provjere konzistentnosti proizvodnog procesa i gotovog lijeka. Za svako kontrolno ispitivanje se određuje specifikacija i opisuju analitičke metode. Treba dostaviti validaciju kontrolnih ispitivanja za parametre koji se smatraju najvažnijim za proizvodni proces, osim ako je drugačije opravdano.

2. Kod inaktivisanih, ili detoksifikovanih vakcina se ispituje inaktivacija, ili detoksikacija tokom svakog proizvodnog ciklusa, što ranije nakon postupka inaktivacije, ili detoksikacije i nakon neutralizacije, ako do nje dolazi, ali prije sljedeće faze proizvodnje.

3. U skladu sa odredbama Direktive 2010/63/EU o zaštiti životinja koje se koriste u naučne svrhe i Evropskom konvencijom o zaštiti kičmenjaka koji se koriste u eksperimentalne i druge naučne svrhe, ispitivanja se izvode na način da se upotrebi najmanji broj životinja i da prouzrokuje najmanje bola, patnje, stresa ili trajnih oštećenja. Ako je moguće, upotrebljava se alternativno ispitivanje *in vitro* kada se njime mogu zamijeniti ili smanji upotreba životinja ili umanjiti patnja.

III.b.2.E. Kontrolna ispitivanja gotovog lijeka

1. Za sva ispitivanja se radi procjene kvaliteta navodi detaljan opis tehnika koje se upotrebljavaju pri analizi gotovog lijeka.

2. Ako postoje odgovarajuće monografije, a primjenjuju se procedure i granične vrijednosti drugačije od navedenih u monografijama Evropske farmakopeje ili ukoliko ona nije dostupna, u farmakopeji neke od zemalja Evropske unije, dostavlja se dokaz da bi gotov lijek, akobi se ispitivao u skladu sa navedenom monografijom, ispunjavao zahtjeve kvaliteta te farmakopeje za navedeni farmaceutski oblik. Zahtjev za izdavanje dozvole za lijek treba da sadrži spisak sprovedenih ispitivanja na reprezentativnim uzorcima svake serije gotovog lijeka. Navodi se učestalost ispitivanja koja se sprovode na balku gotovog lijeka umjesto na jednoj ili više serija koje su iz njega pripremljene. Navode se i obrazlažu granične vrijednosti za puštanje u promet. Dostavlja se validacija kontrolnih ispitivanja koja se sprovode na gotovom lijeku.

3. Navode se podaci o određivanju i zamjeni referentnih materijala. Ako se upotrebljavalo više referentnih standarda, navodi se istorija kvalifikacija sa opisom kako je održavan odnos među različitim standardima.

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 Direktivom 2010/63/EU o zaštiti životinja koje se koriste u naučne svrhe i Evropskom konvencijom o zaštiti kičmenjaka koji se koriste u eksperimentalne i druge naučne svrhe, ispitivanja se izvode na način da se upotrebi najmanji broj životinja i da prouzrokuje najmanje bola, patnje, stresa ili trajnih oštećenja. Ako je moguće, upotrebljava se alternativno ispitivanje *in vitro* kada se njime može zamijeniti ili smanjiti upotreba životinja ili umanjiti patnja.

6. Opšte karakteristike gotovog lijeka

Ispitivanja opštih karakteristika se, kada je primjenjivo, moraju odnositi na izgled i na fizička ili hemijska ispitivanja, kao što su provodljivost, pH, viskoznost itd. Za svaku navedenu karakteristiku podnosilac zahtjeva mora da navede specifikacije i odgovarajuće granične vrijednosti.

7. Identifikacija aktivnih supstanci

Ako je potrebno, sprovodi se poseban test identifikacije. Po potrebi, ispitivanje identifikacije može da se kombinuje sa ispitivanjem titra, ili potentnosti serije.

8. Titar, ili potentnost serije

Za svaku seriju se utvrđuje količina aktivne supstance da bi se pokazalo da svaka serija ima odgovarajuću potentnost ili titar koji obezbjeđuje njena bezbjednost i efikasnost.

9. Identifikacija i određivanje sadržaja adjuvansa

U gotovom lijeku se potvrđuje količina i vrsta adjuvansa i njegovih komponenti, osim ako je drugačije opravdano.

10. Identifikacija i određivanje sadržaja komponenti pomoćnih supstanci

Ako je potrebno, za pomoćne supstance se sprovodi barem ispitivanje identifikacije.

Kod konzervansa je obavezno ispitivanje gornje i donje granične vrijednosti. Za sve druge komponente pomoćnih supstanci koje bi mogle da izazovu neželjene reakcije je obavezno ispitivanje gornje granične vrijednosti.

11. Ispitivanje sterilnosti i čistoće

Potrebno je dokazati odsustvo napoželjnih agensa (bakterije, mikoplazme, gljivice i bakterijski endotoksini, po potrebi) za lijekove za parenteralnu primjenu u skladu sa Evropskom farmakopejom. Za lijekove koji nisu u tečnom obliku, i ne daju se parenteralno se umjesto ispitivanja sterilnosti može prihvatiti usklađenost sa najvećom granicom biološkog opterećenja, ako je na odgovarajući način opravdana.

Da bi se dokazalo odsustvo kontaminacije drugim supstancama, sprovode se odgovarajuća ispitivanja u skladu sa prirodom biološkog veterinarskog lijeka, načinom i uslovima proizvodnje. Primjenjuje se pristup zasnovan na riziku, da bi se dokazalo odsustvo stranih agensa, kako je opisano u Evropskoj farmakopeji.

12. Rezidualna vlaga

Svaka serija liofilizovanog lijeka se ispituje na rezidualnu vlagu.

13. Zapremina punjenja

Potrebno je sprovesti odgovarajuća ispitivanja za dokazivanje odgovarajuće zapremine punjenja.

III.b.2.F. Konzistentnost proizvedenih serija

Da bi se obezbijedio konzistentan kvalitet proizvedenih serija lijeka i dokazala usklađenost sa specifikacijom, treba dostaviti cjelokupan protokol tri uzastopne serije koje su reprezentativne za rutinsku proizvodnju sa rezultatima svih ispitivanja koja su sprovedena u toku proizvodnje, i na gotovom lijeku. Podaci o konzistentnosti, dobijeni od kombinovanih lijekova se mogu koristiti za izvedene lijekove koji sadrže jednu, ili više istih komponenti.

III.b.2.G. Ispitivanja stabilnosti

1. Ispitivanja stabilnosti obuhvataju stabilnost aktivne supstance i gotovog lijeka, uključujući rastvarače, ako je potrebno.

2. Opisuju se ispitivanja na osnovu kojih je predložen rok upotrebe, preporučeni uslovi čuvanja i specifikacije na kraju roka upotrebe koje su predložene za aktivnu supstancu i gotov lijek. Navedena ispitivanja se uvijek izvode u realnom (stvarnom) vremenu (engl. real-time studies).

Ako se međuproizvodi, dobijeni u različitim fazama proizvodnog procesa čuvaju, predviđeni uslovi i trajanje čuvanja se obrazlažu na odgovarajući način na osnovu dostupnih podataka o stabilnosti.

3. Ispitivanja stabilnosti gotovog lijeka se sprovode na barem tri reprezentativne serije proizvedene u skladu sa opisanim procesom proizvodnje i na lijekovima koji se čuvaju u konačnom kontejneru, odnosno pakovanju; navedena ispitivanja uključuju ispitivanja biološke i fizičko-hemijske stabilnosti gotovog lijeka sprovedena u pravilnim vremenskim intervalima do tri mjeseca nakon navedenog kraja roka upotrebe.

4. Zaključci treba da sadrže rezultate analiza koji opravdavaju predloženi rok upotrebe 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. Kada se lijekovi daju sa hranom za životinje, prema potrebi se dostavljaju i podaci o roku upotrebe lijeka u različitim fazama miješanja, kada se miješa u skladu sa preporučenim uputstvom.

6. Ako gotov lijek treba rekonstituisati prije primjene, ili se daje u vodi za piće, treba priložiti podatke o predloženom roku upotrebe rekonstituisanog lijeka u skladu sa preporukama. Dostavljaju se i podaci koji opravdavaju predloženi rok upotrebe za rekonstituirani lijek.

7. Podaci o stabilnosti, dobijeni od kombinovanih lijekova se mogu koristiti, uz odgovarajuće obrazloženje, za izvedene lijekove koji sadrže jednu, ili više istih komponenti.

8. Kod višedoznog pakovanja se po potrebi dostavljaju podaci o stabilnosti da bi se opravdao rok upotrebe lijeka nakon prvog otvaranja, i definišu se specifikacije tokom upotrebe.

9. Treba dokazati efikasnost sistema konzerviranja.

10. Mogu da budu dovoljni podaci o efikasnosti konzervansa u drugim sličnim imunološkim veterinarskim lijekovima istog proizvođača.

11. Ako se aktivne supstance čuvaju, predviđeni uslovi i trajanje čuvanja se određuju na osnovu podataka o stabilnosti. Navedeni podaci se mogu dobiti ispitivanjem samih aktivnih supstanci, ili odgovarajućim ispitivanjem gotovog lijeka.

III.b.2.H. Ostali podaci

U dokumentaciju se mogu uključiti podaci koji se odnose na kvalitet imunološkog veterinarskog lijeka koji nijesu obuhvaćeni u ovom odjeljku.

III.b.3. Dio 3.: Dokumentacija o bezbjednosti (ispitivanja bezbjednosti i rezidua)

III.b.3.A. Opšti zahtjevi

1. Dokumentacija o bezbjednosti mora da bude odgovarajuća za procjenu:

(a) bezbjednosti imunološkog veterinarskog lijeka kada se daje ciljnoj vrsti životinja i svih nepoželjnih dejstava koja se mogu javiti u predloženim uslovima upotrebe; navedena nepoželjna dejstva se procjenjuju u odnosu na moguću korist od lijeka;

(b) moguća štetna dejstva na ljude od rezidua veterinarskog lijeka ili supstance u hrani, dobijenoj od liječenih životinja;

(c) moguće rizike koji mogu da budu posljedica izloženosti ljudi veterinarskom lijeku, na primjer tokom davanja lijeka životinji;

(d) mogućih rizika po životnu sredinu od upotrebe veterinarskog lijeka.

2. Pretkliničke studije o bezbjednosti se sprovode u skladu sa zahtjevima dobre laboratorijske prakse (GLP).

Studije koje nisu sprovedene u skladu sa dobrom laboratorijskom praksom se mogu prihvatiti za studije na neciljnim vrstama životinja kao i studije sa kojima se procjenjuju imunološka, biološka, ili genetska svojstva vakcinalnih sojeva u adekvatno kontrolisanim uslovima. Ostala odstupanja se moraju obrazložiti.

3. Sva ispitivanja bezbjednosti se sprovode u skladu sa potpuno razmotrenim detaljnim protokolom koji se priprema u pisanom obliku prije početka ispitivanja. Dobrobit eksperimentalnih životinja mora da bude pod veterinarskim nadzorom i u potpunosti se uzima u obzir tokom izrade protokola ispitivanja i tokom sprovođenja ispitivanja.

4. Potrebne su prethodno utvrđene, sistematične, pisane procedure za organizaciju, izvođenje, prikupljanje podataka, dokumentovanje i provjeru ispitivanja bezbjednosti.

5. Klinička ispitivanja (terenska ispitivanja) se sprovode u skladu sa uspostavljenim načelima dobre kliničke prakse (engl. good clinical practice, GCP). Odstupanja se moraju obrazložiti.

6. Studije o bezbjednosti moraju da budu u skladu sa odgovarajućim zahtjevima Evropske farmakopeje. Odstupanja se moraju obrazložiti.

7. Studije o bezbjednosti se sprovode na ciljnim vrstama životinja. Doza koja se koristi je količina lijeka koja se preporučuje za upotrebu, a serija koja se koristi za ispitivanje bezbjednosti je neka od serija koje se proizvode u skladu sa procesom 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 potentnost. Koncentracija antigena se po potrebi može prilagoditi da bi se postigla tražena doza.

9. Bezbjednost imunološkog veterinarskog lijeka se dokazuje za svaku kategoriju ciljnih vrsta životinja za koje je preporučena njegova upotreba, za svaki preporučeni put i način primjene, i 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 se primjenjuju posebni zahtjevi iz odjeljka B.6.

11. Podaci i dokumenti koji se prilažu uz zahtjev za izdavanje dozvole za lijek se dostavljaju u skladu sa zahtjevima za pretkliničke studije i klinička ispitivanja opisanim u tački 4 dijela III.b.4.B. i tački 3 dijela III.b.4.C.

III.b.3.B. Pretkliničke studije

1. Bezbjednost primjene jedne doze

Imunološki veterinarski lijek se daje u preporučenoj dozi i svakim preporučenim putem i načinom primjene, svakoj vrsti životinja i odgovarajućoj kategoriji (npr. minimalna starost, gravidne životinje) za koji je predviđena njegova upotreba.

Životinje se dnevno posmatraju i pregledaju na znake sistemskih i lokalnih reakcija, sve dok se reakcije više ne mogu očekivati, ali u svim slučajevima barem 14 dana nakon primjene. Gdje je potrebno, navedene studije uključuju detaljne postmortalne makroskopske i mikroskopske preglede post-mortem na mjestu ubrizgavanja. Evidentiraju se i drugi objektivni kriterijumi, kao što je rektalna temperatura i mjerenja proizvodnosti.

Ova studija može da bude dio studije sa ponovljenim dozama iz tačke 3, ili može da se izostavi ako rezultati studije primjene prekomjerne doze iz tačke 2 nijesu pokazali bitne znake sistemske, ili lokalne reakcije. Ako se izostavi, sistemske, ili lokalne reakcije iz studije primjene prekomjerne doze se uzimaju kao osnova za opis bezbjednosti lijeka u sažetku karakteristika lijeka.

2. Bezbjednost primjene jedne prekomjerne doze

Ispitivanje primjene prekomjerne doze sprovodi se samo kod živih imunoloških veterinarskih lijekova.

Prekomjerno doziranje imunološkog veterinarskog lijeka, koje obično obuhvata deset doza, primjenjuje se svakim preporučenim putem i načinom primjene, na životinjama koje spadaju u najosjetljiviju kategoriju ciljne vrste životinja, osim ako je opravdan izbor najosjetljivijeg od nekoliko

sličnih puteva primjene. Kod imunološkog veterinarskog lijeka koji se daje injekcijom, doza i put/evi i način/i primjene se odabiru na način da se uzme u obzir maksimalna zapremina koji se može dati na jednom mjestu ubrizgavanja.

Životinje se dnevno posmatraju i pregledaju na znake sistemskih i lokalnih reakcija barem 14 dana nakon primjene. Evidentiraju se i drugi kriterijumi, kao što je rektalna temperatura i mjerenja proizvodnosti.

Gdje je potrebno, navedene studije uključuju detaljna postmortalna makroskopska i mikroskopska ispitivanja post-mortem na mjestu ubrizgavanja, ako nisu sprovedena u okviru tačke 1 ovog odjeljka.

3. Bezbjednost ponovljene primjene jedne doze

Kada se imunološki veterinarski lijek daje višekratno kao dio osnovnog programa vakcinacije, potrebna je studija ponovljene primjene jedne doze, da bi se otkrila moguća neželjena dejstva koje izaziva ovakva primjena.

Ova ispitivanja treba da se obavljaju na najosjetljivijim kategorijama ciljnih vrsta životinja (kao što su određene rase, starosne grupe), koristeći svaki preporučeni put i način primjene.

Broj primjena ne smije da bude manji od maksimalnog preporučenog broja; za vakcine se uzima u obzir broj primjena za primarnu vakcinaciju i prvu revakcinaciju.

Interval između primjena može da bude kraći od intervala navedenog u sažetku karakteristika lijeka. Izabrani interval treba obrazložiti u odnosu na predložene uslove upotrebe.

Životinje se dnevno posmatraju i pregledaju na znake sistemskih i lokalnih reakcija barem 14 dana nakon posljednje primjene. Evidentiraju se i drugi objektivni kriterijumi, kao što je rektalna temperatura i mjerenja proizvodnosti.

4. Ispitivanje reproduktivne sposobnosti

Ispitivanje reproduktivne sposobnosti se uzima u obzir kada je imunološki veterinarski lijek namijenjen za upotrebu, ili kada se može upotrijebiti kod gravidnih životinja, ili ptica nosilja i kada podaci ukazuju da polazni materijal iz kojeg je dobijen lijek može da bude potencijalni faktor rizika.

Reproduktivna sposobnost mužjaka i negravidnih i gravidnih ženki se ispituje sa preporučenom dozom i najosjetljivijim putem i načinom primjene.

Za imunološke veterinarske lijekove koji se preporučuju za upotrebu kod gravidnih životinja se sprovodi ispitivanje reproduktivne sposobnosti radi razmatranja bezbjednosti primjene tokom cijelog perioda gestacije, ili u toku određenog perioda gestacije, pri čemu se uzima u obzir predviđena upotreba lijeka.

Period posmatranja se produžuje do porođaja, da bi se ispitalo moguće štetno dejstvo na potomstvo, uključujući teratogeni i abortivni efekat.

Navedene studije mogu da budu dio ispitivanja bezbjednosti opisanih u tačkama 1, 2, 3, ili terenskih ispitivanja iz odjeljka III.b.3.C.

5. Pregled imunoloških funkcija

Ako bi imunološki veterinarski lijek mogao da neželjeno utiče na imuni odgovor vakcinisane životinje, ili njenog potomstva, sprovode se odgovarajuća ispitivanja imunološke funkcije.

6. Posebni zahtjevi za žive vakcine

6.1. Širenje vakcinalnog soja

Širenje vakcinalnog soja sa vakcinisanih na nevakcinisane ciljne životinje se istražuje upotrebom preporučenog puta primjene koji bi najvjerojatnije mogao da dovede do širenja. Pored toga, može biti potrebno da se istraži prenošenje na neciljne vrste životinja koje bi mogle da budu vrlo podložne živom vakcinalnom soju. Dostavlja se procjena broja pasaža sa životinje na životinju do kojeg bi moglo doći u uobičajenim uslovima upotrebe i mogućim posljedicama.

6.2. Diseminacija u vakcinisanoj životinji

Izmet, mokraća, mlijeko, jaja, izlučevine iz usta i nosa i druge izlučevine se ispituju na prisustvo organizama, ako je to prikladno. Osim toga, mogu da budu potrebne studije o diseminaciji vakcinog soja u tijelu, pri čemu se posebna pažnja posvećuje predilekcionom mjestu za replikaciju organizma. U slučaju živih vakcina za zoonoze u smislu Direktive 2003/99/EC¹ Evropskog parlamenta i Savjeta koja se primjenjuje na životinje koje se koriste za proizvodnju hrane, navedene studije posebno uzimaju u obzir postojanost organizma na mjestu ubrizgavanja.

6.3. Povećanje virulencije

Povećanje ili reverzija virulencije se istražuje sa matičnom kulturom. Ako matična kultura nije dostupna u dovoljnoj količini, istražuje se materijal sa najnižom pasažom koji se upotrebljava u proizvodnji. Upotreba druge pasaže se opravdava. Inicijalna vakcinacija se sprovodi putem i načinom primjene kod kojeg postoji najveća vjerovatnoća da će dovesti do povećanja virulencije indikativnog za reverziju virulencije. Serijska pasaža se vrši kod ciljnih životinja kroz pet grupa životinja, osim ako se opravda upotreba više pasaža, ili je organizam ranije napustio ispitivanu životinju. Ako se organizam ne replikuje adekvatno, na ciljnoj vrsti se sprovodi što je moguće više pasaža.

6.4. Biološka svojstva vakcinalnog soja

Za što preciznije određivanje intrinzičnih bioloških svojstava vakcinalnog soja (npr. neurotropizam) mogu da se sprovedu i druga ispitivanja.

Kod vakcina koje sadrže žive genetski modifikovane organizme, i kod kojih je produkt stranog gena ugrađen u soj kao strukturni protein, treba razmotriti rizik od promjene tropizma ili virulencije soja i, po potrebi, sprovesti posebna ispitivanja.

6.5. Rekombinacija ili genomska preraspodjela sojeva

Razmatra se vjerovatnoća rekombinacije ili genomske preraspodjele sa terenskim ili drugim sojevima i razmatraju se posljedice tih procesa.

7. Bezbjednost po korisnika

Ovaj odjeljak uključuje raspravu o efektima koji su ustanovljeni u djelovima III.b.3.A. do III.b.3.B., i navedene efekte povezuju sa vrstom i opsegom izloženosti ljudi lijeku, radi formulisanja odgovarajućih upozorenja za korisnike i ostalih mjera upravljanja rizikom.

Bezbjednost po korisnika razmatra se u skladu sa odgovarajućim smjernicama koje objavljuje EMA.

¹ Directive 2003/99/EC of the European Parliament and of the Council of 17 November 2003 on the monitoring of zoonoses and zoonotic agents, amending Council Decision 90/424/EEC and repealing Council Directive 92/117/EEC

8. Interakcije

Ako u sažetku karakteristika lijeka postoji navod o kompatibilnosti sa drugim veterinarskim lijekom, treba da se ispita bezbjednost kombinacije. Opisuju se sve poznate interakcije sa veterinarskim lijekovima.

III.b.3.C. Klinička ispitivanja

Osim u opravdanim slučajevima, rezultati pretkliničkih ispitivanja treba da budu dopunjeni podacima iz kliničkih ispitivanja, upotrebom serija koje su reprezentativne za proces proizvodnje opisan u zahtjevu za izdavanje dozvole za lijek. U istim kliničkim ispitivanjima se mogu istražiti i bezbjednost i efikasnost.

III.b.3.D. Procjena rizika po životnu sredinu

1. Procjena rizika po životnu sredinu se sprovodi da bi se procjenio mogući štetni uticaj koji može da ima upotreba veterinarskog lijeka na životnu sredinu, i utvrdio rizik od tog dejstva. U procjeni se navode i sve mjere opreza koje mogu da budu potrebne za smanjenje takvog rizika.

2. Procjena se sastoji od dvije faze. Prva faza procjene je obavezna. Podaci procjene se dostavljaju u skladu sa smjernicama koje objavljuje EMA. Navodi se moguća izloženost životne sredine lijeku i nivo rizika vezanog za takvo izlaganje, posebno uzimajući u obzir:

- (a) ciljne vrste životinja i predloženi način upotrebe;
- (b) put i način primjene lijeka, posebno mogući opseg neposrednog prodiranja u ekosisteme;
- (c) moguću ekskreciju ili sekreciju lijeka i njegovih aktivnih supstanci preko liječenih životinja u životnu sredinu; postojanost u tim ekskretima i sekretima;
- (d) odlaganje neupotrijebljenih ili otpadnih proizvoda.

3. Kod živih vakcinalnih sojeva koji mogu da budu zoonotici procjenjuje se rizik po ljude.

4. Ako zaključci iz prve faze ukazuju da lijek može da ima značajan rizik po životnu sredinu, podnosilac zahtjeva nastavlja sa drugom fazom i procjenjuje moguće rizike koje bi veterinarski lijek mogao da predstavlja po životnu sredinu. Po potrebi se sprovode dodatna ispitivanja o uticaju lijeka (na zemljište, vodu, vazduh, vodene sisteme i organizme koji nijesu ciljni).

5. Za DNK vakcine je posebno bezbjednosno pitanje mogući rizik od migracije DNK u gonadno tkivo i potencijalni prenos DNK u ćelije zametne linije vakcinisanih ženki i mužjaka, a time i potencijalni prenos na potomstvo. Podnosilac zahtjeva procjenjuje i objašnjava moguće rizike koje bi takvi imunološki veterinarski lijekovi mogli da predstavljaju po zdravlje ljudi i životnu sredinu (uključujući biljke i životinje). Ako se identifikuju mogući rizici, sprovode se istraživanja o uticaju vakcine u zavisnosti od njene upotrebe kod kućnih ljubimaca ili životinja koje se koriste za proizvodnju hrane kako bi se o tome dobile informacije.

III.b.3.E. Procjena potrebna za veterinarske lijekove koji sadrže ili se sastoje od genetski modificovanih organizama

1. Uz zahtjev za izdavanje dozvole za veterinarski lijek koji sadrži ili se sastoji od genetski modificovanih organizama se prilaže dokumentacija koju treba dostaviti u skladu sa članom 2. i dijelom C. Direktive 2001/18/EC kojom se uređuje puštanje genetski modificovanih organizama u životnu sredinu, i posebnih smjernica u vezi sa GMO-om.

2. Moguće neželjeno dejstvo po zdravlje ljudi i životnu sredinu do kojeg može doći tokom prenosa gena sa GMO na druge organizme, ili koje može da proizađe iz genetskih modifikacija, se precizno procjenjuje od slučaja do slučaja. Cilj ovakve procjene rizika po životnu sredinu je da se prepozna i procijeni moguće neposredno i posredno, trenutno ili odloženo neželjeno dejstvo genetski

modifikovanih organizama po zdravlje ljudi i životnu sredinu (uključujući biljke i životinje) i sprovodi se u skladu sa načelima iz Priloga II. Direktive 2001/18/EC kojom se uređuje puštanje genetski modifikovanih organizama u životnu sredinu.

III.b.3.F. Ispitivanja rezidua koja treba uključiti u pretkliničke studije

1. Za imunološke veterinarske lijekove studija o reziduama obično nije potrebna.
2. Ako se u proizvodnji imunoloških veterinarskih lijekova namijenjenih za životinje koje se koriste za proizvodnju hrane upotrebljavaju antibiotici, adjuvansi, konzervansi, ili bilo koje druge pomoćne supstance i/ili su uključeni u konačnu formulaciju, razmatra se mogućnost izloženosti potrošača reziduama u hrani dobijenoj od liječenih životinja i usklađenost sa odredbama kojima je regulisan MRL. Obraduju se implikacije po bezbjednosti potrošača koje proizlaze iz mogućeg prisustva navedenih supstanci u gotovom lijeku.
3. Kod živih vakcina za dobro poznate zoonotske bolesti pored studija diseminacije može biti potrebno utvrđivanje rezidualnih organizama iz vakcine na mjestu ubrizgavanja. Po potrebi se istražuju efekti takvih rezidua.
4. Priprema se predlog perioda karence, a njegova adekvatnosti se obrazlaže u odnosu na sprovedene studije o reziduama.

III.b.4.A. Opšti zahtjevi

1. Moraju se poštovati sljedeći opšti zahtjevi:
 - (a) studije efikasnosti moraju da budu u skladu sa opštim zahtjevima Evropske farmakopeje. Odstupanja se moraju obrazložiti;
 - (b) ispitivač mora da definiše primarni parametar na osnovu kojeg se određuje efikasnost pri osmišljavanju studije i ne smije ga promijeniti do završetka studije;
 - (c) planirana statistička analiza se detaljno opisuje u protokolima ispitivanja;
 - (d) izbor antigena ili vakcinalnih sojeva se opravdava na osnovu epizootioloških podataka;
 - (e) ispitivanja efikasnosti sprovedena u laboratoriji moraju da budu 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, pretkliničke studije se moraju podržati ispitivanjima sprovedenim u terenskim uslovima.

Ako pretkliničke studije u potpunosti podržavaju tvrdnje iz sažetka karakteristika lijeka, ispitivanja sprovedena u terenskim uslovima nijesu potrebna.

Rezultati pretkliničkih studija treba da budu dopunjeni podacima iz kliničkih ispitivanja, upotrebom serija koje su reprezentativne za postupak proizvodnje opisan u zahtjevu za izdavanje dozvole za lijek, osim ako je drugačije opravdano. Bezbjednost i efikasnost mogu da budu istraženi u istim kliničkim ispitivanjima.
3. Sva ispitivanja se opisuju dovoljno detaljno da bi nadležni organ mogao da ih pravilno procijeni.

Treba dokazati validnost svih tehnika koje su upotrebljene u ispitivanju.
4. Izvještava se o svim dobijenim rezultatima, bilo da su povoljni ili nepovoljni:
 - (a) efikasnost imunološkog veterinarskog lijeka se dokazuje za svaku kategoriju ciljnih životinjskih vrsta za koje je preporučena njegova upotreba, za svaki preporučeni put i način primjene, i upotrebom predloženog rasporeda primjene lijeka. Nastanak i trajanje imuniteta se utvrđuju i potkrepljuju podacima iz ispitivanja, osim ako je drugačije opravdano;
 - (b) uticaj pasivno stečenih maternalnih antitijela na efikasnost vakcina datih životinjama starosti u kojoj je maternalni imunitet još prisutan se po potrebi na odgovarajući način procjenjuje;

(c) dokazuje se efikasnost svake komponente multivalentnih i kombinovanih imunoloških veterinarskih lijekova. Ako se lijek preporučuje za primjenu u kombinaciji sa drugim veterinarskim lijekom, ili istovremeno sa njim, efikasnost kombinacije treba dokazati odgovarajućim studijama. Opisuje se sve poznate interakcije sa drugim veterinarskim lijekovima;

(d) kada lijek čini dio programa vakcinacije koji preporučuje podnosilac zahtjeva, dokazuje se efekat početne imunizacije ili dopunske (buster) doze, ili doprinos imunološkog veterinarskog lijeka efikasnosti programa kao cjeline.

(e) doza koja se koristi je količina lijeka koja se preporučuje za upotrebu, a serija koja se koristi za ispitivanje efikasnosti je neka od serija koje se dobijaju u skladu sa procesom proizvodnje opisanim u dijelu 2 zahtjeva;

(f) za dijagnostičke imunološke veterinarske lijekove koji se daju životinjama, podnosilac zahtjeva treba da naznači kako se tumače reakcije na lijek;

(g) za vakcine koje su namijenjene razlikovanju između vakcinisanih i zaraženih životinja (marker vakcine), treba obezbijediti dovoljno podataka o dijagnostičkim ispitivanjima, ako se tvrdnja o efikasnosti oslanja na *in vitro* dijagnostičke testove, da bi se omogućila odgovarajuća procjena tvrdnji o svojstvu markera.

III.b.4.B. Pretkliničke studije

1. Efikasnost se uopšteno dokazuje u dobro kontrolisanim laboratorijskim uslovima izazivanjem infekcije nakon davanja imunološkog veterinarskog lijeka ciljnoj životinji u skladu sa preporučenim uslovima upotrebe. Koliko god je to moguće, uslovi pod kojima se sprovodi inficiranje treba da odražavaju prirodne uslove za infekciju. Potrebno je dostaviti podatke o soju za izazivanje infekcije i njegovom značaju.

2. Kod živih vakcina se lijek koji se upotrebljava za ispitivanje efikasnosti uzima iz serije, ili serija sa minimalnim titrom, ili potencom. Kod drugih lijekova se upotrebljava lijek iz serije sa minimalnim aktivnim sadržajem ili potencom koji se očekuje na kraju roka upotrebe, osim ako je drugačije opravdano.

3. Po mogućnosti treba specifikovati i dokumentovati imunološki mehanizam (ćelijski/humoralni, lokalne/sistemske klase imunoglobulina) koji se aktivira nakon primjene imunološkog veterinarskog lijeka ciljnim životinjama preporučenim putem primjene.

4. Za sve pretkliničke studije treba dostaviti:

(a) sažetak;

(c) naziv tijela koje je sprovelo studiju;

(d) detaljni protokol eksperimenta sa opisom upotrijebljenih metoda, uređaja i materijala, podacima, kao što je vrsta ili rasa životinja, kategorija životinja, odakle su nabavljene, njihovu identifikaciju i broj, uslovi u kojima su bile smještene i hranjene (između ostalog, da li su bile slobodne od određenih patogenih organizama i/ili bez specifičnih antitijela, vrstu i količinu dodataka u hrani za životinje), dozu, put primjene, program i datume primjene lijeka, opis i obrazloženje za korišćenu statističku metodu;

(e) za kontrolne životinje se navodi da li su primile placebo, ili nijesu bile liječene;

(f) za liječene životinje, kada je primjereno, da li su primile testni lijek, ili drugi lijek odobren u Crnoj gori, odnosno Evropskoj uniji;

(g) sva opšta i pojedinačna opažanja i dobijene rezultate (sa srednjim vrijednostima i standardnim odstupanjima), bilo da su povoljni ili nepovoljni. Podaci se opisuju dovoljno detaljno da bi se omogućila kritička procijena rezultata nezavisno od tumačenja autora. Pojedinačni podaci se prikazuju tabelarno. Radi pojašnjenja i ilustracije, rezultate mogu da prate kopije zapisa, fotografije, itd.;

(h) vrstu, učestalost i trajanje opaženih neželjenih reakcija;

(i) broj životinja koje su prije vremena isključene iz studija i razlozi isključenja;

- (j) statističku analizu rezultata, ako to zahtijeva program ispitivanja, i razlike u podacima;
- (k) pojavu i tok svih bolesti do kojih je došlo tokom ispitivanja;
- (l) sve podatke o veterinarskim lijekovima (osim lijeka koji se ispituje) čija je primjena bila neophodna tokom studije;
- (m) sva ostala opažanja i odstupanja od protokola i mogući uticaj na rezultate;
- (n) objektivnu raspravu o dobijenim rezultatima na osnovu koje je moguće donijeti zaključak o bezbjednosti i efikasnosti lijeka.

III.b.4.C. Klinička ispitivanja

1. Rezultati pretkliničkih studija se dopunjuju podacima iz terenskih ispitivanja, upotrebom reprezentativnih serija za proces proizvodnje opisan u zahtjevu za izdavanje dozvole za lijek, osim u opravdanim slučajevima. Bezbjednost i efikasnost se mogu istražiti u istom terenskom ispitivanju.

2. Ako pretkliničkim studijama nije moguće dokazati efikasnost, mogu se prihvatiti samo rezultati terenskih ispitivanja.

3. Podaci o terenskim ispitivanjima treba da budu dovoljno detaljni da omoguće donošenje objektivne procjene. Podaci uključuju:

- (a) sažetak;
- (b) izjavu o usaglašenosti sa dobrom kliničkom praksom;
- (c) naziv, adresu, funkciju i kvalifikacije glavnog ispitivača;
- (d) mjesto i datum primjene, identifikacionu oznaku koja se može povezati sa nazivom i adresom vlasnika životinje;
- (e) podatke o protokolu ispitivanja sa opisom upotrebljenih metoda, uređaja i materijala, podacima o putu i načinu primjene, vremenskom rasporedu davanja lijeka, dozi, kategoriji životinja, trajanju posmatranja, serološkom odgovoru i ostalim ispitivanjima koja su sprovedena kod životinja nakon primjene;
- (f) za kontrolne životinje se navodi da li su primile placebo, konkurentni lijek, ili nijesu bile liječene;
- (g) identifikaciju liječenih i kontrolnih životinja (grupnu ili pojedinačnu, u zavisnosti od slučaja) kao što je vrsta, rasa ili soj, starost, težina, pol, fiziološko stanje;
- (h) kratak opis načina uzgoja i ishrane, navodeći vrstu i količinu dodataka koje je sadržala hrana za životinje;
- (i) sve podatke o opažanjima, proizvodnosti životinja i rezultatima (sa srednjim vrijednostima i standardnim devijacijama); ako su ispitivanja i mjerenja sprovedena na pojedinačnim životinjama navode se pojedinačni podaci;
- (j) statističke analize rezultata, ako to zahtijeva program ispitivanja, i razlike među podacima;
- (k) sva opažanja i rezultate ispitivanja, bilo da su povoljni ili nepovoljni, sa punim izvještajem o opažanjima i rezultatima objektivnih ispitivanja aktivnosti, koji su potrebni za ocjenu lijeka; navode se upotrebljene tehnike i objašnjava značaj mogućih razlika u rezultatima;
- (l) dejstvo na proizvodnost životinja;
- (m) broj životinja koje su prije vremena isključene iz studija i razlozi isključenja;
- (n) vrstu, učestalost i trajanje opaženih neželjenih reakcija;
- (o) pojavu i tok svih bolesti do kojih je došlo tokom ispitivanja;
- (p) sve podatke o veterinarskim lijekovima (osim lijeka koji se ispituje) koji su bili primjenjeni prije ili istovremeno kada i ispitivani lijek ili tokom perioda opservacije, i podatke o uočenim interakcijama;
- (q) sva ostala opažanja i odstupanja za protokola i mogući uticaj na rezultate;
- (r) objektivnu raspravu o dobijenim rezultatima na osnovu koje je moguće donijeti zaključak o bezbjednosti i efikasnosti lijeka.

ODJELJAK IV

USLOVI ZA POSEBNE VRSTE ZAHTJEVA ZA IZDAVANJE DOZVOLE ZA LIJEK

IV.1. Zahtjevi za generički veterinarski lijek

IV.1.1. Zahtjevi na osnovu člana 222 Zakona (generički veterinarski lijekovi) treba da sadrži podatke koji se navode u Dijelu 1 i 2 Odjeljka II ovog Priloga. Osim toga, dokumentacija mora da sadrži podatke kojima se dokazuje da lijek ima isti kvalitativni i kvantitativni sastav aktivnih supstanci i isti farmaceutski oblik kao referentni lijek i podatke kojima se dokazuje bioekvivalencija sa referentnim lijekom, ili obrazloženje zbog čega ove studije nijesu izvedene sa upućivanjem na uspostavljene smjernice. Svi oralni farmaceutski oblici sa trenutnim oslobađanjem se smatraju istim farmaceutskim oblikom.

Za biološke (uključujući imunološke) veterinarske lijekove se standardni generički pristup u načelu ne smatra prikladnim, te je potrebno primijeniti hibridni pristup (vidjeti dio IV.2.).

IV.1.2. Za generičke veterinarske lijekove se kritički ekspertski izvještaji o bezbjednosti i efikasnosti naročito usmjeravaju na sljedeće elemente:

- (a) osnov za tvrdnju o bioekvivalenciji;
- (b) sažetak nečistoća prisutnih u serijama aktivnih supstanci i nečistoća u gotovom lijeku (i, gdje je potrebno, produkte raspadanja koji nastaju tokom čuvanja) sa procjenom navedenih nečistoća;
- (c) ocjenu studija bioekvivalencije, ili druge informacije kojima se može potkrijepiti tvrdnja o bioekvivalenciji u skladu sa odgovarajućim smjernicama koje objavljuje EMA;
- (d) dodatne podatke kako bi se dokazala ekvivalentnost bezbjednosti i efikasnosti različitih soli, estara, ili derivata odobrene aktivne supstance;
- (e) pregled procjene bezbjednosnog rizika po korisnika usmjeren na razlike između generičkog i referentnog veterinarskog lijeka (npr., sastav pomoćnih supstanci);
- (f) pregled procjene rizika po životnu sredinu, kada je potrebno.

IV.1.3. Za generički veterinarski lijek koji sadrži antimikrobnu supstancu treba navesti informacije o nivou rezistencije koja je poznata iz bibliografskih podataka.

IV.1.4. Za generički veterinarski lijek koji sadrži antiparazitsku supstancu treba navesti informacije o nivou rezistencije koja je poznata iz bibliografskih podataka.

IV.1.5. Za generički veterinarski lijek namijenjen za primjenu intramuskularno, subkutano ili transdermalno, treba obezbijediti sljedeće dodatne podatke:

- (a) dokaz kojim se potvrđuje ekvivalentnost ili različitost eliminacije rezidua sa mjesta primjene, što može biti potkrijepljeno odgovarajućim studijama o eliminaciji rezidua;
- (b) dokaz kojim se prikazuje tolerancija kod ciljne životinje na mjestu primjene, što može biti potkrijepljeno odgovarajućim studijama o toleranciji kod ciljnih životinja.

IV.2. Zahtjevi za hibridni veterinarski lijek

IV.2.1. Zahtjevi na osnovu člana 223 zakona (hibridni veterinarski lijekovi) se odnose na veterinarski lijek koji je sličan referentnom veterinarskom lijeku, ali ne ispunjava uslove iz definicije za generički veterinarski lijek.

IV.2.2. Uz zahtjev za hibridni veterinarski lijek dostavljaju se sljedeće informacije:

- (a) svi podaci iz djelova 1 i 2 odjeljka II ili III ovog Priloga, kako je primjenjivo;
- (b) za djelove 3 i 4 dosijea zahtjev za hibridni lijek se može djelimično oslanjati na rezultate odgovarajućih studija bezbjednosti, rezidua, pretkliničkih studija i kliničkih ispitivanja za već odobreni referentni veterinarski lijek, a djelimično na nove podatke. Novi podaci uključuju procjenu

bezbjednosnog rizika po korisnika. Osim toga se za odgovarajuće lijekove (npr. antimikrobne lijekove, antiparazitike) razmatra rizik od razvoja rezistencije, ako je primjenjivo.

IV.2.3. Za biološke (uključujući imunološke) veterinarske lijekove se sprovodi sveobuhvatan pregled uporedivosti, pri kojem se obrađuje kvalitet, bezbjednost i efikasnost.

IV.2.4. Kada se referiše na podatke koji su dobijeni od drugog odobrenog veterinarskog lijeka, navodi se obrazloženje za upotrebu i relevantnost navedenih podataka za novi lijek.

IV.2.5. Opseg novih podataka potrebnih za dokazivanje bezbjednosti i efikasnosti zavisi od specifičnih svojstava pojedinog novog lijeka i različitosti od referentnog veterinarskog lijeka, pa se utvrđuje od slučaja do slučaja. Navode se novi pretklinički i klinički podaci za novi lijek, za sve aspekte u kojima referentni veterinarski lijek ne pruža odgovarajući dokaz.

IV.2.6. Ako se nove studije sprovode na serijama referentnog veterinarskog lijeka koji je odobren u trećoj zemlji, podnosilac zahtjeva mora da dokaže da je referentni veterinarski lijek odobren u skladu sa zahtjevima koji su ekvivalentni zahtjevima u Evropskoj uniji, i da su lijekovi dovoljno slični da bi se mogli zamijeniti jedan drugim u pretkliničkim, ili kliničkim ispitivanjima.

IV.3. Zahtjev za veterinarski lijek koji sadrži kombinaciju aktivnih supstanci

IV.3.1. Zahtjev za lijek sa fiksnom kombinacijom sa pojedinačnim aktivnim supstancama koje su već bile predmet dozvole za veterinarski lijek u Evropskoj Ekonomskoj Oblasti (EEA) se dostavlja u skladu sa odredbama člana 224 Zakona.

Zahtjev za lijek sa fiksnom kombinacijom koji sadrži barem jednu novu aktivnu supstancu koja još uvijek nije odobrena za veterinarski lijek u EEA prijavljuje se u skladu sa odredbama čl. 221 stav 1 i 236 zakona i člana 6 ovog pravilnika.

IV.3.2. Uz zahtjev za veterinarski lijek u skladu sa odredbama člana 224 Zakona se prilaže cjelokupna dokumentacija koja uključuje djelove 1, 2, 3 i 4.

IV.3.3. Za kombinaciju aktivnih supstanci se navodi naučno prihvatljivo obrazloženje na osnovu validnih terapijskih načela, uključujući kliničke podatke, kojima se dokazuje potreba i doprinos svih aktivnih supstanci u trenutku liječenja.

IV.3.4. Uopšteno se dostavljaju svi podaci o bezbjednosti i efikasnosti za lijek sa fiksnom kombinacijom, a podaci o bezbjednosti i efikasnosti za pojedinačne aktivne supstance nijesu potrebni, osim za pojašnjenje njihovih individualnih farmakoloških svojstava.

IV.3.5. Ako su podnosiocu zahtjeva dostupni dovoljno detaljni podaci o bezbjednosti i efikasnosti pojedine poznate aktivne supstance, mogu se priložiti kako bi se isključila potreba za nekim studijama sa fiksnom kombinacijom, ili da bi se dodale odgovarajuće informacije. U tom slučaju treba istražiti moguću interakciju između aktivnih supstanci.

IV.3.6. Za lijek sa fiksnom kombinacijom treba sprovesti procjenu bezbjednosti po korisnika, procjenu rizika po životnu sredinu, studije o eliminaciji rezidua i klinička ispitivanja.

IV.3.7. Potrebno je dostaviti studiju bezbjednosti za ciljne životinje sa konačnom formulacijom, osim ako je izostavljanje opravdano.

IV.4. Zahtjev koji se zasniva na izjavi o pristanku

IV.4.1. Zahtjev na osnovu člana 225 Zakona odnosi se na lijekove sa istim sastavom, farmaceutskim oblikom i proizvodnim procesom (uključujući sirovine i polazne materijale, parametre procesa i mjesta proizvodnje) kao već odobreni veterinarski lijekovi.

IV.4.2. Dokumentacija za ovakav zahtjev uključuje samo podatke za dio 1A i 1B, pod uslovom da je nosilac dozvole za lijek za već odobreni veterinarski lijek dao podnosiocu zahtjeva pisani pristanak, da se može referisati na sadržaj djelova 1C, 2, 3 i 4 dosijea tog lijeka. U ovom slučaju ne treba dostaviti ekspertske izvještaje o kvalitetu, bezbjednosti i efikasnosti. Podnosilac zahtjeva mora da dostavi dokaz o pisanom pristanku uz zahtjev.

IV.5. Zahtjev koji se bazira na bibliografskim podacima

IV.5.1. Za veterinarske lijekove kod kojih je upotreba aktivnih supstanci dobro poznata, u skladu sa članom 226 Zakona, sa poznatom efikasnošću i prihvatljivim nivoom bezbjednosti (zahtjev za bibliografskim podacima), primjenjuju se sljedeća posebna pravila.

IV.5.2. Prilaže se potpuni dosije (koji uključuje dio 1, 2, 3 i 4). Podnosilac zahtjeva dostavlja dio 1 i 2 kako je opisano u ovom Prilogu. Za dio 3 i dio 4 se dostavlja detaljna naučna bibliografija i informacije koje dokazuju odgovarajuće povezivanje između bibliografskih referenci i veterinarskog lijeka. Može biti potrebno da se bibliografski podaci dopune specifičnom dokumentacijom za lijek, na primjer, procjenom bezbjednosti po korisnika i rizika po životnu sredinu, ili podacima iz studija o reziduama, da bi se opravdao predloženi period karence.

IV.5.3. Da bi se dokazala provjerena upotreba u veterinarskoj medicini primjenjuju se posebna pravila iz dijela IV.5.3.1. do IV.5.3.12.

IV.5.3.1. Da bi se dokazalo da je upotreba sastojaka veterinarskog lijeka dobro poznata u veterinarskoj medicini, uzimaju se u obzir sljedeći faktori:

(a) vrijeme tokom kojeg je aktivna supstanca redovno upotrebljavana kod ciljne vrste životinja, 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 opseg upotrebe sa geografskog aspekta;

(c) nivo naučnog interesa za upotrebu aktivne (aktivnih) supstance (supstanci) (koji se odražava u objavljenoj naučnoj literaturi);

(d) usklađenost naučnih procjena.

IV.5.3.2. Za dokazivanje dobro poznate upotrebe različitih aktivnih supstanci mogu da budu potrebni različiti periodi. U svakom slučaju vremenski period koji je potreban za uspostavljanje dobro poznate upotrebe sastojka lijeka u veterinarskoj medicini ne smije biti kraći od deset godina od prve sistematične i dokumentovane upotrebe navedene supstance kao veterinarskog lijeka u Evropskoj uniji.

IV.5.3.3. Upotreba u veterinarskoj medicini ne znači isključivo upotrebu u smislu odobrenog veterinarskog lijeka. Provjerena upotreba u veterinarskoj medicini se odnosi na upotrebu za posebnu terapijsku namjenu kod ciljne vrste.

IV.5.3.4. Ako je supstanca čija je upotreba dobro poznata u veterinarskoj medicini predložena za potpuno nove terapijske indikacije, nije moguće da se samo referiše na provjerenu upotrebu u veterinarskoj medicini. Potrebno je dostaviti dodatne podatke o novoj terapijskoj indikaciji sa odgovarajućim ispitivanjima bezbjednosti i rezidua, i prekliničkim i kliničkim podacima, pri čemu u ovakvom slučaju nije moguće podnošenje zahtjeva na osnovu člana 224 Zakona.

IV.5.3.5. Objavljena dokumentacija koju dostavlja podnosilac zahtjeva mora biti dostupna javnosti i da je objavio ugledan izvor, po mogućnosti sa recenzijom eksperata.

IV.5.3.6. Dokumentacija mora da sadrži dovoljno detaljnih podataka, da omogući nezavisnu procjenu.

IV.5.3.7. Dokumentacija mora da obuhvati sve aspekte procjene bezbjednosti i/ili efikasnosti lijeka za predloženu indikaciju kod ciljne vrste životinja upotrebom predloženog puta primjene i režima doziranja. Dokumentacija mora da uključuje, ili upućuje na pregled odgovarajuće literature, uzimajući u obzir studije prije stavljanja u promet i postmarketinške studije 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, kako povoljnu tako i nepovoljnu. U pogledu odredaba o dobro poznatoj upotrebi u veterinarskoj medicini treba razjasniti da pored podataka o testovima i ispitivanjima, kao valjani dokaz bezbjednosti i efikasnosti lijeka se mogu upotrebiti bibliografske reference na druge izvore dokaza (postmarketinške studije, epidemiološke

studije itd.), ako podnositelj zahtjeva na zadovoljavajući način objasni i opravda upotrebu navedenih izvora dokaza.

IV.5.3.9. Javni izvještaji o procjeni, ili sažeci o slobodi informacija se ne mogu smatrati dovoljnim informacijama, osim izvještaja o procjeni koji objavljuje EMA nakon procjene zahtjeva za utvrđivanje MRL, koji se može upotrebljavati na odgovarajući način kao literatura, posebno za ispitivanja bezbjednosti.

IV.5.3.10. Treba obratiti posebnu pažnju na moguću izostavljenu informaciju i treba opravdati zašto je moguće pokazivanje prihvatljivog nivoa bezbjednosti i/ili efikasnosti moguće podržati, iako neke informacije nedostaju.

IV.5.3.11. U ekspertskim izvještajima o bezbjednosti i efikasnosti se mora objasniti važnost svih dostavljenih podataka koji se odnose na drugi lijek a ne na lijek namijenjen za stavljanje u promet. Procjenjuje se da li se lijek proučavan u bibliografiji može smatrati dovoljno, ili naučno sličnim lijeku za koji je predat zahtjev za izdavanje dozvole za lijek, uprkos postojećim razlikama.

IV.5.3.12. Postmarketinško iskustvo sa drugim lijekovima koji sadrže iste sastojke je posebno važno, a podnositelj zahtjeva tome treba posvetiti posebnu pažnju.

IV.6. Zahtjev za ograničeno tržište

IV.6.1. Dozvola za lijek se može izdati za ograničeno tržište u skladu sa članom 227 Zakona ako ne postoje sveobuhvatni podaci o bezbjednosti i/ili efikasnosti kada, podnositelj zahtjeva dokaže da je lijek namijenjen za upotrebu na ograničenom tržištu i da je korist od dostupnosti novog lijeka veća od rizika, povezanog sa izostavljanjem nekih podataka o bezbjednosti ili efikasnosti koji su potrebni u skladu sa ovim Prilogom.

IV.6.2. Podnositelj zahtjeva za izdavanje dozvole za ograničeno tržište podnosi djelove 1 i 2, kako je opisano u ovom Prilogu.

IV.6.3. U djelovima 3 i 4 se mogu izostaviti neki podaci o bezbjednosti, ili efikasnosti koji su potrebni u skladu sa ovim Prilogom. U vezi sa opsegom podataka o bezbjednosti i efikasnosti, koji se mogu izostaviti, uzimaju se u obzir odgovarajuće smjernice koje objavljuje EMA.

IV.7. Zahtjev u posebnim okolnostima

IV.7.1. U posebnim okolnostima u vezi sa zdravljem životinja ili javnim zdravljem može se izdati dozvola za veterinarski lijek u skladu sa članom 228 st. 1 i 2 Zakona, pri čemu važe određene posebne obaveze, uslovi i/ili ograničenja.

IV.7.2. Podnositelj zahtjeva za izdavanje dozvole pod posebnim okolnostima dostavlja dio 1, kako je opisano u ovom Prilogu, i obrazloženje zbog čega je korist od neposredne dostupnosti predmetnog 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 se mogu izostaviti određeni podaci o kvalitetu, bezbjednosti, ili efikasnosti koji su potrebni u skladu sa ovim Prilogom ako podnositelj zahtjeva dokaže da nije moguće dostaviti navedene podatke u trenutku podnošenja zahtjeva. Za identifikovanje suštinskih zahtjeva za sve ovakve zahtjeve se uzimaju u obzir odgovarajuće smjernice koje objavljuje EMA.

IV.7.4. Kao dio uslova za izdavanje dozvole za lijek se mogu zahtijevati postmarketinške studije, pa ih treba osmisliti, sprovesti, analizirati i predstaviti u skladu sa opštim načelima za ispitivanja kvaliteta, bezbjednosti i efikasnosti iz ovog Priloga i odgovarajućim smjernicama, kada je primjenjivo u zavisnosti od pitanja na koje se studija odnosi.

ODJELJAK V

USLOVI ZA ZAHTJEVE ZA DOZVOLU ZA IZDAVANJE DOZVOLE ZA LIJEK ZA ODREĐENE VETERINARSKJE LJEKOVE

U ovom odjeljku se utvrđuju posebni zahtjevi za veterinarske lijekove u odnosu na prirodu aktivne supstance koju sadrže.

V.1. Veterinarski lijekovi za nove terapije

V.1.1. Opšti zahtjevi

V.1.1.1. Zavisno od aktivne supstance i načina djelovanja, veterinarski lijek za nove terapije spada u jednu od tri kategorije lijekova:

- (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 izdavanje dozvole za veterinarske lijekove za nove terapije, kako je definisano članom 25 Zakona, moraju da ispunjavaju zahtjeve u pogledu formata i podataka iz odjeljka II ili III ovog Priloga, zavisno od toga kako je kategorisana nova terapija. Obično se dostavlja potpuna dokumentacija sa djelovima 1, 2, 3 i 4, u skladu sa zahtjevima iz odjeljka II ili III i odgovarajućim smjernicama koje objavljuje EMA. Odstupanja od zahtjeva iz ovog Priloga su moguća, kada je opravdano. Kada je potrebno, i uzimajući u obzir specifičnosti lijeka za nove terapije, mogu se primjenjivati dodatni zahtjevi za određene vrste lijekova.

V.1.1.3. Proizvodni procesi za veterinarske lijekove za nove terapije moraju da budu usklađeni sa načelima dobre proizvođačke prakse (GMP), koji su po potrebi prilagođeni da bi se odražavala specifična priroda ovih lijekova. Potrebno je osmisliti posebne smjernice za veterinarske lijekove za nove terapije, da bi se na odgovarajući način odražavala posebna priroda njihovog proizvodnog procesa.

V.1.1.4. U zavisnosti od specifične prirode lijeka za nove terapije, upotreba lijeka može da bude povezana sa specifičnim rizicima. Navedene rizike treba identifikovati primjenom metodologije za profilisanje rizika da bi se identifikovali rizici povezani sa specifičnim lijekom, i faktori rizika koji doprinose navedenim rizicima. U tom kontekstu bi rizici bili sva moguća nepoželjna dejstva koja se mogu pripisati upotrebi lijeka za nove terapije i koji su problematični za ciljnu populaciju i/ili korisnika, potrošača i/ili životnu sredinu. Analiza rizika može da se odnosi na razvoj u cjelosti. Faktori rizika koji se mogu razmatrati uključuju porijeklo polaznog materijala (ćelije itd.), način djelovanja u životinji (proliferacija, inicijacija imunog odgovora, postojanost u organizmu itd.), nivo ćelijske manipulacije (npr. proizvodni proces), kombinaciju aktivne supstance sa bioaktivnim molekulima, ili strukturnim materijalima, opseg sposobnosti replikacije upotrebljenih virusa ili mikroorganizama *in vivo*, nivo integracije sekvenci nukleinskih kiselina ili gena u genomu, dugoročnu funkcionalnost, rizik od stvaranja tumora, neželjene efekte i način primjene ili upotrebe.

V.1.1.5. Na osnovu ocjene informacije o utvrđenim rizicima i faktorima rizika se stvara posebni profil svakog pojedinog rizika koji je povezan sa specifičnim lijekom i može se upotrijebiti za određivanje i dokazivanje, kako navedeni skup podataka daje potrebne garancije za kvalitet, bezbjednost i efikasnost, i adekvatno podržava zahtjeve za izdavanje dozvole za lijek, posebno za trenutno nepoznate aspekte lijeka za nove terapije.

V.1.1.6. Da bi se riješili nedostaci u podacima ili nesigurnosti u vrijeme izdavanja dozvole za lijek, može se razmotriti sprovođenje postmarketinških mjera ili studija od slučaja do slučaja. Da bi se otkrili rani ili odloženi signali neželjenih reakcija, spriječile kliničke posljedice takvih reakcija i obezbijedilo pravovremeno liječenje i dobile informacije o dugoročnoj bezbjednosti i efikasnosti

veterinarskog lijeka za nove terapije, u planu upravljanja rizicima se detaljno navode mjere predviđene za obezbjeđenje takvog naknadnog preispitivanja.

V.1.1.7. Za svaki lijek nove terapije, posebno za lijek koji se smatra područjem veterinarske medicine u nastajanju se preporučuje da se pravovremeno zatraži savjet EMA prije predavanja dokumentacije zahtjeva za izdavanje dozvole za lijek da bi se lijek klasifikovao, odredila odgovarajuća struktura dokumentacije i dobile odgovarajuće informacije o dodatnoj grupi podataka koja može biti potrebna da se podrži kvalitet, bezbjednost i efikasnost.

V.1.2. Zahtjevi za kvalitet

V.1.2.1. Uopšteno se dostavlja opis sastava i podaci o načinu proizvodnje, konzistentnosti proizvodnje, kontroli polaznih materijala, kontroli u toku proizvodnog procesa, ispitivanja gotovog lijeka, 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 za nove terapije, koji su biološkog porijekla i koji su klasifikovani kao biološki lijek ili imunološki lijek su uopšteno usklađeni sa zahtjevima za biološke, ili imunološke lijekove (kako je opisano u odjeljku III ovog priloga), uključujući potrebu za odgovarajuće ispitivanje potence. U nekim slučajevima mogu da se primjenjuju dodatni zahtjevi, na primjer kod ćelija i vektorskih gena.

V.1.2.3. Za veterinarske lijekove za nove terapije konstruisane hemijskom sintezom se uopšteno primjenjuju zahtjevi koji važe za veterinarske lijekove osim bioloških lijekova (kako je opisano u odjeljku II ovog Priloga). U nekim slučajevima mogu da se primjenjuju dodatni zahtjevi, na primjer odgovarajuće ispitivanje potence.

V.1.3. Zahtjevi za bezbjednost

V.1.3.1. Zavisno od prirode lijeka i njegove predviđene upotrebe, mogu biti relevantni dodatni podaci za procjenu bezbjednosti za ciljne životinje, korisnike, potrošače ili životnu sredinu, koji su u svakom pojedinom slučaju određeni analizom rizika.

V.1.3.2. Kada bi liječena životinja mogla sama da postane genetski modifikovani organizam, uzimaju se u obzir zahtjevi iz Direktive 2001/18/EC kojom se uređuje puštanje genetski modifikovanih organizama u životnu sredinu. Iako se Direktiva 2001/18/EC primjenjuje na gotove lijekove koji sadrže genetski modifikovane organizme, ona je i dalje najbolji tehnički vodič koji je trenutno na raspolaganju 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. Treba napomenuti da to pitanje nije potpuno isto kada se odnosi na kućne ljubimce i životinje koje se koriste za proizvodnju hrane (konzumiranje proizvoda koji sadrže genetski modifikovane organizme, od ljudi).

V.1.3.3. Za supstance namijenjene za integrisanje u genom, ili uređivanju genoma se sprovode odgovarajuća ispitivanja za procjenu rizika od neciljnih modifikacija i/ili insercije mutageneze.

V.1.4. Zahtjevi za efikasnost

V.1.4.1. Zahtjevi za podatke o efikasnosti se razlikuju prvenstveno u zavisnosti od predviđene indikacije za upotrebu kod ciljne vrste. U zavisnosti od kategorizacije lijeka za nove terapije i namjeravane upotrebe kod ciljne vrste, na veterinarski lijek za nove terapije mogu da se primjenjuju zahtjevi efikasnosti iz odjeljka II ili III.

V.1.4.2. Navedene indikacije treba potkrijepiti odgovarajućim podacima o ciljnoj vrsti.

V.1.5. Posebni zahtjevi za podatke za posebne vrste lijekova za nove terapije

V.1.5.1. Načela

V.1.5.1.1. Uzimajući u obzir specifičnosti lijekova za nove terapije, pored standardnih zahtjeva za procjenu kvaliteta, bezbjednosti i efikasnosti mogu biti posebni posebni zahtjevi.

V.1.5.1.2. U sljedećim odjeljcima su istaknuti posebni zahtjevi koji se razmatraju za posebnu vrstu lijeka za nove terapije. Navedeni posebni zahtjevi za posebnu vrstu lijeka za nove terapije su neiscrpna lista zahtjeva koje možda treba prilagoditi specifičnom lijeku 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 treba da uzmu u obzir najnovija saznanja iz područja veterinarske medicine i naučne smjernice koje objavljuju EMA i Evropska Komisija, u skladu sa odjeljkom I ovog Priloga.

V.1.5.2. Veterinarski lijekovi za gensku terapiju

V.1.5.2.1. Lijekovi za gensku terapiju su biološki veterinarski lijekovi koji sadrže aktivnu supstancu koja sadrži, ili se sastoji od rekombinantne nukleinske kiseline koja se upotrebljava, ili se daje životinjama radi regulisanja, popravljanja, zamjene, dodavanja, ili uklanjanja sekvence gena. Njihov terapijski, preventivni, ili dijagnostički efekat je neposredno povezan sa sekvencom rekombinantne nukleinske kiseline koju sadrže, ili proizvodom genske ekspresije te sekvence.

V.1.5.2.2. Pored zahtjeva za podatke iz odjeljka II ili III se primjenjuju i sljedeći zahtjevi:

(a) potrebno je obezbijediti informacije o svim polaznim materijalima koji se upotrebljavaju za proizvodnju aktivne supstance, uključujući proizvode koji su potrebni za genetsku modifikaciju ćelija, ako je potrebno, naknadnu kulturu i čuvanje genetski modifikovanih ćelija, pri čemu se uzima u obzir da purifikacija možda nije sprovedena;

(b) za lijekove koji sadrže mikroorganizam ili virus, treba obezbijediti podatke o genetskoj modifikaciji, analizi sekvence, atenuaciji virulencije, tropizmu za posebne vrste tkiva i ćelija, zavisnosti ćelijskog ciklusa od mikroorganizma ili virusa, patogenosti i svojstvima roditeljskog soja;

(c) u odgovarajućim odjeljcima dokumentacije treba opisati nečistoće povezane sa postupkom i nečistoće povezane sa lijekom, posebno virusni kontaminanti sposobni za replikaciju, ako je vektor dizajniran na način da nije sposoban za replikaciju;

(d) kod plazmida se tokom cjelokupnog roka upotrebe lijeka utvrđuje količina različitih oblika plazmida;

(e) za genski modifikovane ćelije treba ispitati svojstva ćelija prije i nakon genetske modifikacije, kao i prije i nakon nekog naknadnog postupka smržavanja/skladištenja. Pored posebnih zahtjeva za lijekove za gensku terapiju, za genetski modifikovane ćelije se primjenjuju zahtjevi u pogledu kvaliteta za lijekove za ćelijsku terapiju i proizvode tkivnog inženjeringa;

(f) potrebno je razmotriti neciljne insercije (koje uzrokuju, na primjer, tumore/rak, metaboličke disfunkcije) i insercionu mutagenezu i genotoksičnost (insercija genetskih elemenata i ekspresija proteina koji modifikuju DNK kao medijatora genotoksičnih neželjenih dejstava) kod ciljne vrste;

(g) navode se studije germinativne transmisije, osim ako je drugačije opravdano.

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

V.1.5.3.1. Regenerativni lijekovi obuhvataju široko područje lijekova i terapije čija je opšta namjena ponovno uspostavljanje funkcija. Navedeni lijekovi uključuju terapije na bazi ćelija u koje su uključeni proizvodi tkivnog inženjeringa.

V.1.5.3.2. Veterinarski lijekovi za ćelijsku terapiju su biološki veterinarski lijekovi koji sadrže, ili se sastoje od ćelija ili tkiva kod kojih je bila sprovedena znatna manipulacija prirode ili funkcije, tako da su izmijenjene biološke karakteristike, fiziološke funkcije ili strukturna svojstva važna za predviđenu kliničku upotrebu, ili ćelija ili tkiva, koji nijesu namijenjeni za upotrebu za istu osnovnu funkciju/funkcije kod primaoca i davaoca. Predstavljani su kao lijekovi koji imaju svojstva za životinje, ili se koriste za njih ili im se daju za liječenje, prevenciju ili dijagnostikovanje bolesti farmakološkim, imunološkim, ili metaboličkim djelovanjem ćelija ili tkiva ili za regeneraciju, popravljjanje, ili zamjene tkiva.

V.1.5.3.3. Pored zahtjeva za podatke iz odjeljka II ili III se primjenjuju i sljedeći zahtjevi:

(a) potrebno je dostaviti sažetak informacija o nabavci i ispitivanju tkiva i ćelija životinja, koje se koriste kao polazni materijali. Ako se koriste nezdrave ćelije ili tkiva kao polazni materijal, njihovu upotrebu treba opravdati;

(b) moguća varijabilnost, uvedena preko životinjskih tkiva i ćelija se obrađuje kao dio validacije proizvodnog procesa, karakterizacije aktivne supstance i gotovog lijeka, razvoja ispitivanja, postavljanja specifikacija i stabilnosti;

(c) za genetsku modifikaciju ćelija se primjenjuju tehnički zahtjevi za lijekove za gensku terapiju;

(d) potrebno je obezbijediti odgovarajuće informacije o karakterizaciji ćelijske populacije, ili mješavine ćelija u smislu identiteta, čistoće (npr. strani agensi i ćelijski kontaminanti), vijabilnosti, potenci, kariologiji, tumorogenosti i prikladnost za predviđenu upotrebu u medicini. Dokazuje se genetska stabilnost ćelije;

(e) potrebno je ispitati uticaj i interakcije komponenti kod kojih je moguće da se pojavi interakcija sa aktivnim supstancama (neposredno ili kao rezultat degradacije, ili metabolizma);

(f) kada je trodimenzionalna struktura dio predviđene funkcije, stanje diferencijacije, strukturna i funkcionalna organizacija ćelija i, kada je potrebno, generisani vanćelijski matriks, treba da budu dio karakterizacije navedenih proizvoda na bazi ćelija.

V.1.5.4. Veterinarski lijek posebno dizajniran za bakteriofagnu terapiju

V.1.5.4.1. Bakteriofagi su virusi koji su pri proliferaciji zavisni od bakterijskih domaćina i koji djeluju vrlo specifično na određene bakterijske sojeve. Terapija fagima može, na primjer, da se upotrijebi kao alternativa antibioticima. Bakteriofagi se uopšteno sastoje od genoma, koji je sastavljen od jednolančane ili dvolančane DNK ili RNK, enkapsulirane proteinskim kapsidom. Zbog raznovrsnosti predviđenih ciljeva za liječenje i specifičnosti bakteriofaga treba izabrati odgovarajući bakteriofagni soj za bakterijski soj, koji izaziva bolest, za svaki slučaj posebno pri pojedinačna žarišta bolesti.

V.1.5.4.2. Kvalitet i količina bakteriofaga koja se upotrebljava u gotovom lijeku obično varira. Zbog toga kvalitativni i kvantitativni sastav bakteriofaga uobičajno nije fiksiran, jer bakteriofage treba stalno prilagođavati. Na osnovu toga treba uspostaviti i održavati zalihu polaznih bakteriofagnih sojeva (uporedivo sa pristupom za više sojeva).

V.1.5.4.3. Bakteriofagi i bakterije domaćini/banke matičnih ćelija za proizvodnju se po mogućnosti proizvode na osnovu sistema matične kulture. Dostavlja se potvrda da je upotrijebljeni bakteriofag litički.

V.1.5.4.4. Odsustvo gena rezistencije i gena koji kodiraju faktore virulencije se prikazuje na svim matičnim kulturama.

V.1.5.4.5. Indikacija je za profilaktičko, metafilaktičko i/ili terapijsko liječenje jedne ili više specifičnih infekcija ili zaraznih bolesti. Efikasnost liječenja je povezana sa litičkom aktivnošću

bakteriofaga koji omogućava baktericidno dejstvo navedenih bakteriofaga sa specifičnošću za predmetni bakterijski soj.

V.1.5.4.6. Za genetski modificovane bakteriofage se opisuje genetska modifikacija.

V.1.5.5. Veterinarski lijek dobijen nanotehnologijom

V.1.5.5.1. Nanotehnologija se prije svega posmatra kao tehnologija za generisanje nosača za hemijski sintetisane supstance, ali mogu takođe služiti i kao nosači za biološke supstance. Upotreba nanočestica može da bude način za kontrolisanu isporuku supstanci sa niskom rastvorljivošću ili toksičnih jedinjenja.

V.1.5.5.2. „Nanotehnologija” se odnosi na osmišljavanje, karakterizaciju i proizvodnju nanomaterijala kontrolisanjem oblika i veličine na nanonivou (do oko 100 nm).

V.1.5.5.3. Smatra se da „nanočestice” imaju dvije ili više dimenzija na nanonivou.

V.1.5.5.4. U području veterine su nanočestice za sistem za isporuku lijeka relevantne kao „proizvodi dobijeni nanotehnologijom”: nanočestice se konjuguju sa supstancama da bi se promijenila njihova farmakokinetička i/ili farmakodinamička svojstva. Ljekovi informacione RNK su najčešće enkapsulirani u sistemima za isporuku na bazi nanočestica.

V.1.5.5.5. Pored zahtjeva za podatke o kvalitetu iz odjeljka II ili III se primjenjuju i sljedeći zahtjevi:

(a) određuje se distribucija veličine čestica;

(b) upotrebljava se odgovarajuće ispitivanje *in vitro* za njihovu funkciju i mogući kapacitet isporuke (ako se upotrebljavaju kao sistem za isporuku lijeka).

V.1.5.5.6. Po pitanju bezbjednosti, vrste opasnosti koje se javljaju zbog upotrebe nanočestica za isporuku lijekova mogu da budu izvan okvira konvencionalnih opasnosti koje proizlaze iz hemikalija u klasičnim matricama za isporuku. Zbog toga se u vezi sa bezbjednošću razmatraju sljedeći aspekti:

(a) nanočestice za isporuku lijeka mogu da utiču na toksičnost lijeka. Toksičnost aktivne supstance je suštinska za lijek, ali takođe treba razmotriti i toksičnost nanočestica za isporuku lijeka, jer mogu da uzrokuju specifične rizike (aglomerati, citotoksičnost), prenose nečistoće adsorpcijom, generišu toksične materijale degradacijom ili rastvaranjem, ili da prođu kroz fiziološku barijeru (hematoencefalnu, fetoplacentarnu, ćelijsku i jedarnu membranu, itd.). U tom kontekstu:

i. kada nanočestice za isporuku lijeka prođu kroz fiziološku barijeru ispituje se njihov uticaj na odgovarajuće organe;

ii. ispituje se uticaj aglomeracija u različitim ciljnim organima, a naročito rizik od embolije u manjim krvnim sudovima;

iii. pitanja bezbjednosti od nanočestica za isporuku lijekova mogu da budu vezana za kumulativni efekat, profilom degradacije, ili postojanosti u organizmu sa negativnim efektima na funkcije ciljnih organa;

iv. pitanja bezbjednosti mogu da se percipiraju i na ćelijskom nivou. Čelije možda nisu uvijek sposobne da eliminišu nanočestice koje prođu kroz ćelijsku membranu, što može da dovede do citotoksičnosti, posebno indukcijom oksidativnog stresa. Toksikološke analize koje treba sprovesti moraju biti u mogućnosti da ocijene tu citotoksičnost i povezane aspekte, kao što je nastajanje toksičnih slobodnih radikala i bioperzistencija;

(b) toksikološki profili aktivnih supstanci koje se nalaze u nanočesticama za isporuku lijeka mogu se razlikovati, jer se mogu različito distribuirati u različite unutrašnje organe (različita rastvorljivost u biološkim matricama), ili mogu da neočekivano prodru kroz različite biološke barijere u organizmu, kao što je moždana barijera;

(c) kada se aktivne supstance isporučuju putem nanočestica, neželjeni efekti povezani sa aktivnim supstancama se mogu pogoršati;

(d) kod nanoljekova su već identifikovana pitanja imunološke bezbjednosti kao što su imunotoksičnost (neposredno oštećenje imunih ćelija), imunostimulacija, imunosupresija i imunomodulacija (kao što je aktivacija komplementa, inflamacija, aktivacija urođenog ili adaptivnog imuniteta);

(e) razmatra se sposobnost nanočestica da prouzrokuju inflamatorne ili alergijske reakcije. Mogućnost penetracije u krvotok i izazivanje inflamatorne reakcije može dovesti do diseminirane intravaskularne koagulacije, ili fibrinolize sa daljim posljedicama, kao što je tromboza. Zbog toga treba provjeriti hemokompatibilnost nanočestica.

V.1.5.6. Ljekovi za RNK *antisense* terapiju i terapiju RNK interferencijom

V.1.5.6.1. Ljekovi za *antisense* terapiju i terapiju interferencijom se mogu proizvesti sintezom ili rekombinantnim tehnikama.

V.1.5.6.2. *Antisense* RNK je jednolančana RNK koja je komplementarna proteinu koji kodira informacionu RNK, sa kojom hibridizuje i time blokira njenu translaciju u protein.

V.1.5.6.3. RNK interferencija je biološki proces u kojem molekuli RNK inhibiraju ekspresiju ili translaciju gena neutralizacijom ciljnih molekula informacione RNK.

V.1.5.6.4. Pored zahtjeva za podatke iz odjeljka II ili III se primjenjuju i sljedeći zahtjevi:

(a) treba odrediti minimalnu količinu segmenata RNK na volumen, kao dio kontrolnih ispitivanja gotovog lijeka, i potvrditi da segmenti RNK predstavljaju pravilnu sekvencu;

(b) za određene lijekove za *antisense* terapiju koji spadaju u odjeljak II ovog priloga može biti potrebno biološko ispitivanje potence za ispitivanje pri puštanju u promet;

(c) studije stabilnosti uključuju ispitivanje za praćenje stope degradacije segmenata RNK tokom vremena;

(d) kod lijekova za RNK *antisense* terapiju se razmatra moguće štetno dejstvo usljed vezivanja za ciljne (*on-target*) ili neciljne (*off-target*) sekvence, kao i moguće štetno dejstvo koji nije posljedica antisens RNK, na primjer akumulacija, proinflamatorni odgovor i vezivanje za aptamere;

(e) za lijekove za terapiju RNK interferencijom se razmatra moguće štetno dejstvo neciljne interferencije (zbog pozitivnog lanca interferencione RNK), kao i mogućnost prodora kroz krvno-moždanu barijeru i izazivanje poremećaja centralnog nervnog sistema;

(f) za lijekove za RNK *antisense* terapiju i terapiju RNK interferencijom koji su namijenjeni za gensku terapiju treba razmotriti zahtjeve za veterinarske lijekove za gensku terapiju.

V.2. Glavni dosije o antigenu vakcine (VAMF)

Koncept glavnog dosijea o antigenu vakcine (u daljem tekstu: VAMF) se uvodi za pojedine imunološke veterinarske lijekove sa odstupanjem od odjeljka IIIb dijela 2.

V.2.1. Načela

V.2.1.1. U ovom prilogu VAMF znači samostalan dio dokumentacije zahtjeva za izdavanje dozvole za vakcinu, koji sadrži sve značajne informacije o kvalitetu svake aktivne supstance koja je dio veterinarskog lijeka. Samostalni dio može da bude zajednički za jednu, ili više monovalentnih i/ili kombinovanih vakcina koje dostavlja isti podnosilac zahtjeva ili nosilac dozvole za lijek.

V.2.1.2. Upotreba VAMF nije obavezna. Kod kombinovanih vakcina se navode antigeni vakcina koji se uključuju u glavni dosije o antigenu vakcine, pri čemu se za svaki od njih zahtijeva poseban glavni dosije o antigenu vakcine.

V.2.1.3. Dostavljanje i odobrenje VAMF mora da bude usklađeno sa odgovarajućim smjernicama koje objavljuje EMA.

V.2.2. Sadržaj

VAMF sadrži informacije iz djelova V.2.2.1. do V.2.3.3. koje su preuzete iz odgovarajućih odjeljaka dijela 1 (Sažetak dokumentacije) i dijela 2 (Dokumentacija o kvalitetu), kako je navedeno u odjeljku IIIb ovog Priloga:

V.2.2.1. Sažetak dosijea (dio 1)

Navode se naziv i adresa proizvođača i mjesta, uključenih u različite faze proizvodnje i kontrole aktivne supstance sa kopijama odgovarajućih dozvola za proizvodnju lijeka.

V.2.2.2. Kvalitativni i kvantitativni podaci o sastojcima (dio 2.A)

Kompletan i tačan naziv aktivne supstance (na primjer virusni ili bakterijski soj, antigen) se navodi na isti način na koji je naveden u svakom gotovom lijeku. Navode se informacije o razvoju lijeka važne za aktivnu supstancu.

V.2.2.3. Opis proizvodnog postupka (dio 2.B)

Navodi se opis proizvodnog postupka za aktivnu supstancu, uključujući validaciju ključnih faza proizvodnje i, kada je potrebno, obrazloženje mogućeg predloženog načina čuvanja u međufazama. Za inaktivisane vakcine se navode podaci od značaja 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 značajni za aktivnu supstancu.

V.2.2.4.2. Navode se informacije o aktivnoj supstanci (na primjer virusni/bakterijski soj), supstrati (ćelije, kultura medijuma) i svim sirovinama (koje su opisane u farmakopeji, ili nisu navedene u farmakopeji, biološkim ili nebiološkim) koje se upotrebljavaju u proizvodnji aktivne supstance.

V.2.2.4.3. Dokumentacija obuhvata specifikacije, informacije o sprovedenim procesima i o ispitivanjima za kontrolu kvaliteta svih serija polaznih materijala i rezultate za seriju za sve korišćene komponente.

V.2.2.4.4. Dostavlja se procjena rizika od transmisivne spongiformne encefalopatije i stranih agensa, ako je primjenjivo. Treba upozoriti da se za ocjenu rizika od transmisivne spongiformne encefalopatije i stranih agensa razmatraju ciljne vrste upotrebljene za gotov lijek s upućivanjem na glavni dosije o antigenu vakcine. U glavni dosije o antigenu vakcine se mogu dodati upozorenja, ili ograničenja upotrebe u zavisnosti od predstavljenih informacija, koja se mogu umanjiti tokom analize rizika na nivou gotovog lijeka.

V.2.2.4.5. Ako je aktivna supstanca dobijena rekombinantnim tehnikama, navode se svi odgovarajući podaci o genetski modifikovanom virusu/bakteriji.

V.2.2.5. Kontrolna ispitivanja tokom proizvodnog procesa (dio 2.D)

Standardni zahtjevi iz odjeljka III.b.2.D se primjenjuju na kontrolna ispitivanja koja se sprovode tokom proizvodnje aktivne supstance, uključujući validacije važnih kontrolnih ispitivanja i, kada je potrebno, predloženog čuvanja u međufazama (prije miješanja).

V.2.2.6. Konzistentnost proizvedenih serija (dio 2.F)

Za dokazivanje konzistentnosti u proizvodnji antigena se primjenjuju standardni zahtjevi iz odjeljka III.b.2.F.

V.2.2.7. Stabilnost (dio 2.G)

Za dokazivanje stabilnosti antigena i, kada je potrebno, čuvanja u međufazama se primjenjuju standardni zahtjevi iz odjeljka III.b.2.G.

V.2.3. Ocjena i sertifikovanje

V.2.3.1. Za vakcine koje sadrže nove antigene vakcina kod kojih još ne postoji VAMF podnosilac zahtjeva dostavlja EMA potpunu dokumentaciju zahtjeva za izdavanje dozvole za lijek, uključujući sve glavne dosjee o antigenu vakcine za svaki pojedinačni antigen vakcine za koji je predviđena upotreba VAMF. EMA obavlja naučnu i tehničku ocjenu svakog VAMF. Pozitivna ocjena rezultira sertifikatom o usklađenosti sa zakonodavstvom Unije za svaki glavni dosije o antigenu vakcine, uz koji se izdaje izvještaj o procjeni. Sertifikat je validan na teritoriji Crne Gore i Evropske unije.

V.2.3.2. Dio V.2.3.1. se primjenjuje i na svaku vakcinu koja se sastoji od nove kombinacije antigena vakcina, bez obzira na to da li je jedan, ili više navedenih antigena vakcina dio vakcine koja je već odobrena u Evropskoj uniji.

V.2.3.3. EMA naučno i tehnički procjenjuje izmjene sadržaja glavnog dosijea o antigenu vakcine za vakcine odobrene u Evropskoj Uniji. Kod pozitivne procjene, EMA izdaje sertifikat o usklađenosti glavnog dosijea o antigenu vakcine sa zakonodavstvom Evropske unije. Sertifikat je validan na teritoriji Crne Gore i Evropske unije.

V.3. Dokumentacija za više sojeva

V.3.1. Za određene imunološke veterinarske lijekove, odstupajući od odredbi dijela 2 odjeljka III.b, se uvodi koncept dokumentacije za više sojeva.

V.3.2. Dokumentacija za više sojeva je dosije koji sadrži odgovarajuće podatke za jedinstvenu i temeljnu naučnu ocjenu različitih mogućnosti sojeva, ili kombinacija sojeva, na osnovu koje se može izdati dozvola za inaktivisane vakcine protiv virusa ili bakterija sa različitim antigenima, kod kojih je potrebna brza ili česta promjena sastava formulacije vakcine, da bi se obezbijedila efikasnost u pogledu epidemiološke situacije na terenu. U odnosu na epidemiološku situaciju za koju je predviđena upotreba vakcine, bilo bi moguće izabrati više sojeva među sojevima koji su uključeni u dokumentaciju, za formulaciju gotovog lijeka.

V.3.3. Svaka dokumentacija za više sojeva je primjenjiva samo na jednu vrstu virusa, rod bakterija ili vektor za određenu bolest; u kontekstu dokumentacije za više sojeva nije moguće odobriti mješavinu različitih virusa koji spadaju u različite familije, rodove, vrste ili bakterije koje pripadaju različitim porodicama, ili rodovima.

V.3.4. Kod novih zahtjeva za dozvolu za lijek uz dokumentaciju za više sojeva, kada za određeni virus/bakteriju/bolest ne postoji odobrena vakcina za više sojeva, EMA mora da potvrdi prihvatljivost pristupa dokumentacije za više sojeva prije predaje zahtjeva.

V.3.5. Dokumentacija za više sojeva dostavlja se u skladu sa odgovarajućim smjernicama koje objavljuje EMA.

V.4. Tehnologija platforme za vakcine

V.4.1. Načela

V.4.1.1. Tehnologija platforme za vakcine je skup tehnologija koji imaju zajedničku upotrebu „*backbone*” nosača ili vektora, koji je modifikovan sa različitim antigenom ili grupom antigena, za svaku vakcinu, koja se izvodi iz platforme. Ovo između ostalog uključuje platforme na bazi proteina (čestice slične virusima), platforme za DNK vakcine, platforme na bazi informacione RNK, replikone (samoreplikaciona RNK) i virusne i bakterijske vektorske vakcine.

V.4.1.2. Zahtjevi za izdavanje dozvole za stavljanje u promet imunoloških veterinarskih lijekova čija proizvodnja se bazira na tehnologiji platforme za vakcine, se smatra da ispunjavaju uslove za smanjene zahtjeve za podatke. Za prvi lijek proizvođača koji se zasniva na tehnologiji platforme za vakcine, za određenu ciljnu vrstu, je potrebna potpuna dokumentacija. Prilikom predaje prve (potpune) dokumentacije zasnovane na tehnologiji platforme za vakcine, podnosilac zahtjeva istovremeno može da dostavi „glavni dosije o tehnologiji platforme” koji sadrži sve podatke o platformi, za koju postoji razumna naučna sigurnost da se neće mijenjati bez obzira na antigene/gene koji se dodaju platformi. Priroda podataka koje je potrebno uključiti u glavni dokument platformske tehnologije zavisi od vrste platforme.

V.4.1.3. Kada je glavni dosije o tehnologiji platforme sertifikovan, sertifikat se može upotrijebiti za ispunjavanje odgovarajućih zahtjeva za podatke u naknadnim zahtjevima za izdavanje dozvole za lijek na osnovu iste platforme, i namijenjene za istu ciljnu vrstu.

V.4.2. Procjena i sertifikovanje

V.4.2.1. Glavni dosije tehnologije platforme se dostavlja u skladu sa odgovarajućim smjernicama koje objavljuje EMA. EMA naučno i tehnički ocjenjuje svaki glavni dosije o tehnologiji platforme. Kod pozitivne procjene svaki glavni dosije o tehnologiji platforme dobija sertifikat o usklađenosti sa zakonodavstvom Evropske unije, uz koji je priložen izvještaj o procjeni. Sertifikat je validan na teritoriji Crne Gore i Evropske unije.

V.4.2.2. EMA naučno i tehnički ocjenjuje izmjene sadržaja glavnog dosijea o tehnologiji platforme za vakcinu odobrenu u Evropskoj uniji.

V.4.2.3. Kod pozitivne procjene EMA izdaje sertifikat o usklađenosti glavnog dosijea o tehnologiji platforme sa zakonodavstvom Evropske unije.

V.5. Odobreni homeopatski veterinarski lijekovi

V.5.1. Kvalitet (Dio 2)

Na dokumentaciju za izdavanje dozvole za homeopatski veterinarski lijek iz člana 229 stav 2 Zakona se odnose odredbe iz dijela 2 odjeljka II.2, sa sljedećim izmjenama.

V.5.2. Terminologija

Latinski naziv za homeopatsku sirovinu (stock), opisanu u dokumentaciji zahtjeva za izdavanje dozvole za lijek, mora da bude u skladu sa latinskim naslovom u Evropskoj farmakopeji, ili, ako nije u njoj naveden, u službenoj farmakopeji države Evropske unije. Kada je potrebno, navode se tradicionalni nazivi koji se upotrebljavaju u svakoj državi Evropske unije.

V.5.3. Kontrola polaznih materijala

Podaci i dokumenti o polaznim materijalima, odnosno svim materijalima koji se upotrebljavaju, uključujući polazne sirovine i intermedijere do konačnog razblaženja, koje se inkorporira u gotovi odobreni homeopatski veterinarski lijek, a koji su priloženi uz zahtjev, se dopunjuju dodatnim podacima o homeopatskoj sirovini.

Opšti zahtjevi za kvalitet se primjenjuju na sve polazne materijale i sirovine i međufaze proizvodnog procesa do konačnog razblaženja koje se inkorporira u gotovi homeopatski lijek. Ako je prisutna toksična komponenta, treba je po mogućnosti kontrolisati u konačnom razređenju. Ako ovo nije moguće zbog visokog razređenja, toksična komponenta se obično kontroliše u ranijoj fazi. U potpunosti se opisuje svaka faza proizvodnog procesa, od polaznih materijala do konačnog razređenja koje se inkorporira u gotov lijek.

Kada se upotrebljavaju razređenja, navedeni koraci razređivanja se odvijaju u skladu sa homeopatskim metodama proizvodnje utvrđenim u odgovarajućoj monografiji Evropske farmakopeje ili, ako nisu u njoj navedeni, u službenoj farmakopeji države Evropske unije.

V.5.4. Kontrolna ispitivanja gotovog lijeka

Na gotove homeopatske veterinarske lijekove se primjenjuju opšti zahtjevi za kvalitet. Podnosilac zahtjeva mora da opravda svaki izuzetak.

Potrebno je sprovesti identifikaciju i određivanje sadržaja svih toksikološki značajnih sastojaka. Ako je opravdano da identifikacija i/ili određivanje sadržaja svih toksikološki značajnih sastojaka nije moguća, na primjer zbog njihovog razblaženja u gotovom lijeku, kvalitet se dokazuje potpunom validacijom procesa proizvodnje i procesa razblaženja.

V.5.5. Ispitivanja stabilnosti

Potrebno je dokazati stabilnost gotovog lijeka. Podaci o stabilnosti homeopatskih sirovina se obično mogu prenijeti na razblaženja/potencijacije dobijene iz sirovine. Ako identifikacija ili analiza aktivne supstance nije moguća zbog stepena razblaženja, mogu se uzeti u obzir podaci o stabilnosti farmaceutskog oblika.

V.5.6. Dokumentacija o bezbjednosti (dio 3)

Dio 3 se odnosi se homeopatske veterinarske lijekove iz člana 26 zakona sa sljedećim specifikacijama, ne dovodeći u pitanje odredbe Uredbe Komisije (EU) br 37/2010 o farmakološki aktivnim supstancama i njihovoj klasifikaciji u odnosu na MRL u hrani životinjskog porijekla.

Ako je bilo koja informacija izostavljena, to se obrazlaže, na primjer, dostavlja se obrazloženje zbog čega je moguće odobriti prikaz prihvatljivog nivoa bezbjednosti, iako neke studije nedostaju.

SKRAĆENICE

Pri upotrebi skraćenica u skladu sa članom 18 ovog pravilnika, piktogrami uključeni u ovaj Prilog upotrebljavaju se kao zamjena za put primjene na obilježavanju unutrašnjeg pakovanja ili spoljašnjeg pakiranja veterinarskih lijekova:

Put primjene	Skraćenica
Intramuskularno	i.m.
Intravenski	i.v.
Subkutano	s.c.

PIKTOGRAMI

Pri upotrebi piktograma u skladu sa članom 18 ovog pravilnika, piktogrami uključeni u ovaj Prilog upotrebljavaju se kao zamjena za sljedeće podatke na obilježavanju unutrašnjeg pakovanja ili spoljašnjeg pakiranja veterinarskih lijekova:

DIO 1.*Ciljne vrste*

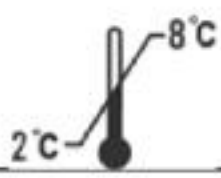
Ciljna vrsta	Piktogram
Svinja	
Konj	
Patka	
Govedo	
Koza	
Riba	
Ovca	

Pas	
Kokoška	
Zec	
Ćurka	
Guska	
Mačka	
Lisica	
Kamila	
Golub	
Slon	
Morsko prase	

Zmija	
Papagaj	
Fazan	
Pčela	
Ukrasna ptica	

DIO 2.

Uslovi čuvanja

Mjere čuvanja	Piktogram
Čuvati u frižderu	

VARIJACIJE KOJE NE ZAHTIJEVAJU PROCJENU

Broj	Varijacija	Zahtjevi	
		Zahtjevi navedeni u redu za glavni odjeljak se odnose na svaki pododjeljak tog odjeljka. Dodatni zahtjev naveden u pododjeljku treba čitati zajedno sa zahtjevima u glavnom odjeljku	
		Uslov	Potrebna dokumentacija
A.	Administrativne promjene		
1	Izmjena naziva ili adrese:		
a)	nosioca dozvole za lijek	Nosilac dozvole za lijek ostaje isti pravni subjekt. Nosilac dozvole za lijek je već uključen u informacione sisteme Crne Gore, odnosno Evropske unije u kojima se čuvaju i dobijaju podaci o organizacijama.	
b)	proizvođača ili dobavljača aktivne supstance, polaznog materijala, reagensa ili intermedijera koji se koriste u proizvodnji aktivne supstance ili mjesta ispitivanja radi kontrole kvaliteta (ako je navedeno u dokumentaciji) kada Sertifikat o usklađenosti (<i>Certificate of Suitability, CEP</i>) sa monografijom Evropske farmakopeje (<i>Ph. Eur.</i>) nije dio odobrene dokumentacije	Mjesto proizvodnje ili mjesto kontrole kvaliteta i svi proizvodni postupci ostaju isti. Proizvođač ili dobavljač je već uključen u informacione sisteme Crne Gore, odnosno Evropske unije u kojima se čuvaju i dobijaju podaci o organizacijama (ne primjenjuje se na proizvođača/ dobavljača polaznog materijala ili reagensa).	
c)	nosioca dozvole za glavni dosije o aktivnoj supstanci (<i>Active Substance Master File Holder, ASMF holder</i>)	Mjesto proizvodnje i svi proizvodni postupci ostaju isti.	Ažurirano pismo pristupa (Letter of access) ASMF

		Nosilac ASMF je već uključen u informacione sisteme Crne Gore, odnosno Evropske unije u kojima se čuvaju i dobijaju podaci o organizacijama.	
d)	proizvođača pomoćne supstance (kada je naveden u dokumentaciji)	Mjesto proizvodnje i svi proizvodni postupci ostaju isti.	
e)	proizvođača ili uvoznika gotovog lijeka (uključujući mjesta puštanja serije lijeka u promet ili kontrole kvaliteta)	Mjesto proizvodnje ili mjesto kontrole kvaliteta u svi proizvodni postupci ostaju isti. Proizvođač ili dobavljač je već je uključen u informacione sisteme Crne Gore, odnosno Evropske unije i kojima se čuvaju i dobijaju podaci o organizacijama.	
2	Izmjena (novog) naziva veterinarskog lijeka	Provjera prihvatljivosti novog naziva od strane EMA ili nacionalne nadležne institucije, u zavisnosti od vrste postupka, je završena i rezultat je pozitivan.	
3	Izmjena naziva aktivne supstance ili pomoćne supstance	Aktivna supstanca ostaje ista. Za veterinarske lijekove za vrste životinja koje se koriste za proizvodnju hrane je prije sprovođenja ove izmjene promijenjen unos za tu aktivnu supstancu u Regulativi 470/2009	
4	Izmjena ATCvet koda	Promjena se uvodi tek nakon izmjene ATCvet koda.	
B.	Izmjena dijela dokumentacije o kvalitetu		
1	Izmjena naziva ili adrese dobavljača komponente pakovnog materijala ili medicinskog sredstva za gotov lijek (ako je navedeno u dosijeu)	Dobavljač je već uključen u informacione sisteme EU i kojima se čuvaju i dobijaju podaci o organizacijama. Mjesto proizvodnje ostaje isto.	

2	Promjena nomenklature ² materijala za unutrašnje pakovanje gotovog lijeka	Promjena se uvodi tek nakon izmjene naziva pakovanja u bazi standardnih termina na internet strani EDQM	
3	Ukidanje		Izmjena odgovarajućih dijelova dokumentacije.
a)	mjesta proizvodnje aktivne supstance, intermedijera ili gotovog lijeka, mjesta pakovanja, proizvođača odgovornog za uvoz, proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet, mjesta gdje se vrši kontrola serije ili dobavljača (1) polaznog materijala za aktivnu supstancu, (2) reagensa ili (3) pomoćne supstance (kada je naveden u dokumentaciji)	Ukidanje se ne vrši zbog značajnih nedostataka u proizvodnji. Ostaje najmanje jedno odobreno mjesto ili proizvođač, koji obavlja istu funkciju kao i uklonjeno mjesto ili proizvođač. Ostaje najmanje jedno mjesto ili proizvođač odgovoran za puštanje serije u promet u EU ili EEA	
b)	procesa proizvodnje za aktivnu supstancu ili gotov lijek, uključujući i intermedijer koji se koristi u proizvodnji gotovog lijeka, kada je odobrena alternativa	Gotov lijek, aktivna supstanca, intermedijer ili materijali koji se koriste u proizvodnji gotovog lijeka i dalje su u skladu sa odobrenim specifikacijama. Ukidanje se ne vrši zbog značajnih nedostataka u proizvodnji.	
c)	beznačajnog testa procesne kontrole tokom proizvodnje aktivne supstance (npr. ukidanje zastarjelog testa procesne kontrole)	Izmjena nije povezana sa obavezom ili neočekivanim događajem u toku proizvodnje. Promjena se ne odnosi na kritičnu procesnu kontrolu i ne utiče na identitet, kvalitet, čistoću, jačinu ili fizičke osobine aktivne	Uporedna tabela prethodnog i novog testa procesne kontrole.

² Prema standardnim terminima EDQM, sistem naziva i termina koje je EDQM objavio za zahtjeve za izdavanje dozvole za stavljanje u promet

		supstance, intermedijera ili reagensa koji se koristi u proizvodnji aktivne supstance.	
d)	beznačajnog parametra specifikacije (npr. ukidanje zastarjelog parametra) - aktivne supstance - polaznog materijala - intermedijera ili reagensa koji se koristi u procesu proizvodnje aktivne supstance	Izmjena nije povezana sa obavezom ili neočekivanim događajem u toku proizvodnje. Promjena se ne odnosi na kritični parametar specifikacije i ne utiče na identitet, kvalitet, čistoću, jačinu ili fizičke osobine aktivne supstance, intermedijera ili reagensa koji se koriste u proizvodnji aktivne supstance.	Uporedna tabela prethodne i nove specifikacije.
e)	postupka ispitivanja - za aktivnu supstancu ili polazni materijal, reagens ili intermedijer - za unutrašnje pakovanje aktivne supstance - za pomoćnu supstancu ili gotov lijek - za unutrašnje pakovanje gotovog lijeka	Alternativni postupak ispitivanja je već odobrio nadležni organ ili EMA i taj postupak ispitivanja nije bio dodat postupkom prijave varijacije u skladu sa članom 247 Zakona.	
f)	jednog od odobrenih pakovanja balika ili gotovog lijeka (uključujući pakovanje aktivne supstance) ili unutrašnjeg pakovanja gotovog lijeka koje ne dovodi do potpunog ukidanja jačine ili farmaceutskog oblika lijeka	Ako je primjenljivo, preostala pakovanja odgovaraju uputstvu za doziranje i trajanje liječenja navedenom u sažetku karakteristika lijeka	

g)	beznačajnog parametra specifikacije (npr. ukidanje zastarjelog parametra) u parametrima ili graničnim vrijednostima specifikacije unutrašnjeg pakovanja aktivne supstance ili gotovog lijeka	Izmena nije povezana sa obavezom ili neočekivanim događajem u toku proizvodnje unutrašnjeg pakovanja i čuvanja aktivne supstance ili gotovog lijeka. Izmjena se ne odnosi na kritični parametar i ne može da utiče na identitet ili kvalitet unutrašnjeg pakovanja.	Uporedna tabela prethodne i nove specifikacije.
h)	odobrenog protokola za upravljanje izmjenama vezanim za aktivnu supstancu ili gotov lijek	Izmjena nije posljedica neočekivanog događaja ili rezultata van specifikacije tokom izvođenja izmjene opisane u protokolu.	
i)	komponente ili komponenti sistema arome ili boje	Promjena ne može uticati na identitet, jačinu, kvalitet, čistoću, potencu, bezbjednost ili efektivnost gotovog lijeka. Kod veterinarskih lijekova za oralnu primjenu, promjena ne utiče na unos kod ciljnih vrsta životinja. Ne mijenjaju se funkcionalna svojstva farmaceutskog oblika, npr. vrijeme raspadanja, profil disolucije. Svako manje prilagođavanje formulacije kako bi se održala ukupna masa je izvedena sa pomoćnom supstancom koja trenutno predstavlja veći dio formulacije gotovog lijeka. Započete su studije stabilnosti u skladu sa uslovima utvrđenim u odgovarajućim smjernicama tijela za međunarodnu saradnju u usklađivanju tehničkih zahtjeva za registraciju veterinarskih lijekova (International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products ICH/VICH), Evropskoj farmakopeji itd. (sa navođenjem brojeva serija) i bili su ocijenjeni odgovarajući parametri stabilnosti na najmanje dvije pilot serije ili industrijske serije, podnosiocu zahtjeva su bili na raspolaganju zadovoljavajući podaci o stabilnosti za najmanje tri mjeseca, a profil stabilnosti je sličan trenutno registrovanom profilu. Dato je uvjerenje da će navedene studije biti	

		dovršene i da će podaci da budu odmah dostavljeni nadležnom organu (zajedno sa predloženim mjerama) ako budu van specifikacija ili potencijalno van specifikacija na kraju odobrenog roka upotrebe. Osim toga, po potrebi se sprovodi ispitivanje fotostabilnosti.	
j)	rastvarača ili razblaživača iz pakovanja	Farmaceutski oblik ostaje nepromijenjen. Postoji odgovarajući alternativni način za dobijanje rastvarača ili razblaživača koji se zahtijeva za bezbjednu i efikasnu upotrebu.	
k)	beznačajnog testa procesne kontrole (npr. brisanje zastarjelog parametra) tokom proizvodnje gotovog lijeka	Izmjena nije povezana sa obavezom ili neočekivanim događajem u toku proizvodnje. Promjena se ne odnosi na kritičan parametar i ne može uticati na identitet, kvalitet, čistoću, jačinu i fizičke osobine gotovog lijeka ili polaznog materijala, intermedijera ili reagensa koji se upotrebljava u procesu proizvodnje gotovog lijeka.	Uporedna tabela bivših i novih testova procesne kontrole i granične vrijednosti.
l)	podataka o učestalosti ispitivanja pomoćne supstance ili aktivne supstance ili unutrašnjeg pakovanja aktivne supstance ili gotovog lijeka koje sprovodi proizvođač gotovog lijeka, kada je to navedeno u dokumentaciji		
m)	beznačajnog parametra specifikacije (npr. brisanje zastarjelog parametra) u parametrima ili graničnim vrijednostima specifikacije pomoćne supstance	Izmjena nije povezana sa obavezom ili neočekivanim događajem u toku proizvodnje. Izmjena se ne odnosi na kritičan parametar i ne može uticati na identitet, kvalitet, čistoću, potencu i fizičke osobine pomoćne supstance	Uporedna tabela prethodnih i novih parametara ili graničnih vrijednosti specifikacije
n)	beznačajnog parametra specifikacije (npr. ukidanje zastarjelog parametra kao što je miris ili ukus ili test	Izmjena nije povezana sa neočekivanim događajem u toku proizvodnje. Izmjena se ne odnosi na kritičan parametar i ne može uticati na identitet, kvalitet, čistoću, potencu ili fizičke osobine gotovog lijeka.	Uporedna tabela prethodnih i novih parametara ili graničnih vrijednosti specifikacije

	identifikacije za boju ili pojačivač ukusa) u parametrima ili graničnim vrijednostima specifikacije gotovog lijeka		
o)	sredstva za doziranje ili primjenu lijeka	Izmjena ne utiče na isporuku, upotrebu i bezbjednost gotovog lijeka.	
p)	beznačajnog parametra specifikacije (npr. ukidanje zastarjelog parametra) sredstva za doziranje ili primjenu lijeka	Izmjena nije povezana sa obavezom ili neočekivanim događajem u toku proizvodnje. Promjena se ne odnosi na kritični parametar i ne može uticati na identitet ili kvalitet sredstva za doziranje ili primjenu lijeka.	Uporedni tabelarni prikaz prethodnih i novih specifikacija
q)	postupka ispitivanja sredstva za doziranje ili primjenu lijeka	Alternativni postupak ispitivanja je već odobrila nacionalna nadležna institucija ili EMA.	
r)	veličine pakovanja gotovog lijeka	Preostale veličine pakovanja su u skladu sa preporučenim doziranjem i trajanjem liječenja koje je odobreno u sažetku karakteristika lijeka	
s)	dobavljača komponenti pakovnog materijala ili medicinskog sredstva (kada je naveden u dokumentaciji)	Izmjena ne uključuje brisanje pakovnog materijala ili uređaja	
t)	Sertifikata o usklađenosti sa monografijom Ph. Eur. (Ph. Eur. CEP) - za aktivnu supstancu - za polazni materijal, reagens ili intermedijer koji se koristi u procesu proizvodnje aktivne supstance - za pomoćnu supstancu	U dokumentaciji ostaje najmanje jedan proizvođač za istu supstancu	
u)	Sertifikata o usklađenosti sa monografijom Ph. Eur. za	U dokumentaciji ostaje najmanje jedan proizvođač za istu supstancu	

	transmisivnu spongioformnu encefalopatiju (Ph. Eur. TSE CEP) - za aktivnu supstancu - za polazni materijal, reagens ili intermedijer aktivne supstance - za pomoćnu supstancu		
v)	farmaceutskog oblika ili jačine ³	Preostali oblik(e) ili jačina(e) su prikladni da se omogući tačno doziranje lijeka i trajanje liječenja bez upotrebe više pakovanja/prezentacija (npr. nekoliko pipeta ili tableta) ili upotrebe neodobrenih podijeljenih doza (npr. polovina tableta koje nisu odobrene).	
4	Izmjena proizvođača polaznog materijala, reagensa ili intermedijera upotrijebljenog u proizvodnom procesu aktivne supstance ili izmjena proizvođača aktivne supstance kada Sertifikat o usklađenosti sa monografijom Ph. Eur. (Ph. Eur. CEP) nije dio odobrene dokumentacije:		Izmjena odgovarajućih dijelova dokumentacije
a)	Izmjena proizvođača aktivne supstance (uključujući odgovarajuća mjesta ispitivanja radi kontrole kvaliteta) koji je dio iste	Izmjena se ne primjenjuje na sterilnu aktivnu supstancu ili biološku ili imunološku supstancu. Novi proizvođač je već uključen u informacione sisteme Crne Gore, odnosno Evropske unije u kojima se čuvaju i dobijaju podaci o organizacijama.	Po potrebi se dostavljaju podaci o TSE. Podaci o analizi serija za najmanje dvije serije.

³ Kada određeni farmaceutski oblik ili jačina ima pojedinačnu dozvolu za lijek koja je odvojena od dozvole za lijek za druge farmaceutske oblike ili jačine istog lijeka, brisanje te dozvole ne predstavlja varijaciju, već povlačenje dozvole za lijek.

	farmaceutske grupe kao trenutno odobreni proizvođač	Specifikacije za polazne materijale i reagense (uključujući procesnu kontrolu, metode analize svih materijala) su jednake sa već odobrenim specifikacijama. Specifikacije za intermedijere i aktivnu(c) supstancu(c) (uključujući procesnu kontrolu, metode analize svih materijala), metod pripreme (uključujući veličinu serije) i detaljan put sinteze su identične već odobrenim specifikacijama. Kada se u procesu upotrebljavaju materijali ljudskog ili životinjskog porijekla, proizvođač nema ni jednog novog dobavljača za kojeg je potrebna ocjena virusne bezbjednosti ili usklađenosti sa postojećom Smjernicom o smanjenju rizika od prenosa uzročnika životinjske spongiformne encefalopatije lijekovima za primjenu u humanoj i veterinarskoj medicini.	Izjava odgovornog lica (QP).
b)	Izmjene koje se tiču kontrole kvaliteta aktivne supstance: zamjena ili dodavanje mjesta na kojem se vrši kontrola serije ili ispitivanje aktivne supstance	Izmjena se ne primjenjuje na sterilnu aktivnu supstancu ili biološku ili imunološku supstancu. Novi proizvođač ili mjesto je već uključeno u informacione sisteme Crne Gore, odnosno Evropske unije u kojima se čuvaju i dobijaju podaci o organizacijama. Prenos metode sa starog na novo mjesto je bio uspješno sproveden.	
c)	Uvođenje novog mjesta mikronizacije aktivne supstance	Izmjena se ne primjenjuje na sterilnu aktivnu supstancu ili biološku ili imunološku supstancu. Novi proizvođač ili mjesto je već je uključeno u informacione sisteme Crne Gore, odnosno Evropske unije u kojima se čuvaju i dobijaju podaci o organizacijama. Promjena ne izaziva neželjenu promjenu fizičko-hemijskih osobina. Specifikacija veličine čestica za aktivnu supstancu i odgovarajuća analitička metoda ostaju iste.	Podaci o analizi serije za najmanje dvije uporedne serije (najmanje veličine pilot serije). Izjava odgovornog lica (QP).
d)	Novo mjesto čuvanja glavne banke ćelija (<i>Master Cell Bank</i>) ili radnih banki ćelija (<i>Working Cell Banks</i>)	Uslovi čuvanja, rok upotrebe i specifikacija se ne mijenjaju. Novo mjesto je već je uključeno u informacione sisteme Crne Gore, odnosno Evropske unije u kojima se čuvaju i dobijaju podaci o organizacijama.	
5	Skraćenje perioda ponovnog testiranja (<i>re-test</i>)	Promjena nije posljedica neočekivanih događaja tokom proizvodnje ili zbog zabrinutosti za stabilnost.	Izmjena odgovarajućih dijelova dokumentacije, uključujući

	<i>period</i>) ili perioda čuvanja kada Ph. Eur. CEP koji pokriva re-test period nije dio odobrene dokumentacije		specifikaciju i potvrdu stabilnosti, ako je potrebno.
6	Uvođenje strožijih uslova čuvanja	Promjena nije posljedica neočekivanih događaja tokom proizvodnje ili zbog zabrinutosti za stabilnost.	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije, uključujući specifikaciju i potvrdu stabilnosti, ako je potrebno.
a)	Referentnog standarda (ako je navedeno u dokumentaciji)		
b)	Aktivne supstance		
7	Izmjena odobrenog protokola o ispitivanju stabilnosti za aktivnu supstancu (uključujući polazni materijal ili reagens ili intermedijer)	Izmjena nije posljedica neočekivanih događaja tokom proizvodnje ili zbog zabrinutosti za stabilnost. Izmjena ne utiče na identitet, jačinu, kvalitet, čistoću, potencu ili fizičke osobine aktivne supstance.	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije, uključujući rezultate odgovarajućih studija stabilnosti u realnom vremenu.
8	Implementacija izmjena predviđenih u odobrenom protokolu za upravljanje izmjenama (<i>Change management protocol, CMP</i>) za aktivnu supstancu	Izmjena je u skladu sa odobrenim protokolom za upravljanje izmjenama, a rezultati sprovedenih ispitivanja pokazuju da su ispunjeni prethodno definisani kriterijumi prihvatljivosti navedeni u protokolu. Za implementaciju izmjene nisu potrebni dodatni podaci za protokol za upravljanje izmjenama.	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije
9	Izmjena veličine serije (uključujući opseg veličine serije) aktivne supstance ili intermedijera koji se koriste u procesu proizvodnje aktivne supstance	Izmjena se ne primjenjuje na biološku ili imunološku supstancu. Izmjena ne utiče negativno na ponovljivost procesa. Izmjene u proizvodnim metodama su samo izmjene koje su potrebne radi povećanja ili smanjenja serije, npr. upotreba opreme različite veličine.	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije. Rezultati ispitivanja za najmanje dvije serije u skladu sa specifikacijama za predloženu veličinu serije.

a)	Povećanje veličine serije do 10 puta u odnosu na trenutno odobrenu veličinu serije	Izmjena se ne primjenjuje na sterilnu aktivnu supstancu. Aktivna supstanca i svi intermedijeri, reagensi, katalizatori ili rastvarači su i dalje u skladu sa odobrenim specifikacijama.	
b)	Smanjenje veličine serije do 10 puta	Izmjena nije posljedica neočekivanog događaja u toku proizvodnje ili zabrinutosti zbog stabilnosti	
c)	Povećanje veličine serije više od 10 puta u odnosu na trenutno odobrenu veličinu serije	Izmjena se ne primjenjuje na sterilnu aktivnu supstancu. Intermedijeri, reagensi, katalizatori ili rastvarači koji se koriste u procesu ostaju isti. Aktivna supstanca i svi intermedijeri, reagensi, katalizatori ili rastvarači su i dalje u skladu sa odobrenim specifikacijama. Izmjena ne izaziva neželjenu promjenu kvalitativnog i kvantitativnog profila nečistoća, jačine ili fizčko-hemijskih osobina aktivne supstance. Izmjena se ne odnosi na zaštićeni dio ASMF.	
10	Izmjene u testovima procesne kontrole ili graničnim vrijednostima koje se odnose na proces proizvodnje aktivne supstance	Izmjena nije posljedica obaveze utvrđene na osnovu prethodnih ocjena da se preispitaju granične vrijednosti specifikacije. Izmjena nije posljedica neočekivanih događaja tokom proizvodnje, npr. nova nekvalifikovana nečistoća; promjena graničnih vrijednosti za ukupne nečistoće.	
a)	Sužavanje graničnih vrijednosti parametara procesne kontrole	Izmjena je u okviru trenutno odobrenih graničnih vrijednosti. Postupak ispitivanja ostaje isti ili su promjene u postupku ispitivanja manje.	
b)	Dodavanje novih testova i graničnih vrijednosti parametara procesne kontrole	Ni jedna nova metoda ispitivanja se ne odnosi na novu nestandardnu tehniku ili na standardnu tehniku koja se upotrebljava na nov način. Nova metoda ispitivanja nije biološka, imunološka ili imunohemijska metoda, niti metoda u kojoj se upotrebljava biološki reagens za biološku aktivnu supstancu, osim ako je ta metoda standardna farmakopejska mikrobiološka metoda.	

11	Izmjena parametara ili graničnih vrijednosti specifikacije za aktivnu supstancu, polazni materijal, intermedijer ili reagens koji se koriste u procesu proizvodnje aktivne supstance ili unutrašnjeg pakovanja aktivne supstance:	Izmjena nije posljedica neočekivanih događaja tokom proizvodnje ili skladištenja (npr. nova nekvalifikovana nečistoća ili izmjena ukupnih nečistoća). Izmjena nije posljedica mogućih obaveza iz prethodnih procjena da se preispitaju granične vrijednosti specifikacije (npr. obaveze iz postupka za izdavanje dozvole za lijek ili postupka za odobrenje varijacije u skladu sa članom 248 stav 1 zakona i članom 31 pravilnika), osim ako je bila prethodno procijenjena i dogovorena u okviru daljih mjera u prethodnom postupku u skladu sa zakonom.	Izmjena odgovarajućih dijelova dokumentacije. Uporedna tabela prethodnih i novih parametara i graničnih vrijednosti specifikacije.
a)	Sužavanje graničnih vrijednosti specifikacije za aktivnu supstancu, polazni materijal, intermedijer ili reagens koji se koriste u procesu proizvodnje aktivne supstance za sve veterinarske lijekove, uključujući lijekove koji su pod nadzorom službenog kontrolnog tijela za puštanje serije u promet (<i>Official Control Authority Batch Release, OCABR</i>)	Postupak ispitivanja ostaje isti ili su promjene u postupku ispitivanja manje. Izmjena je u okviru trenutno odobrenih graničnih vrijednosti.	
c)	Sužavanje graničnih vrijednosti specifikacije unutrašnjeg pakovanja aktivne supstance	Postupak ispitivanja ostaje isti ili su promjene u postupku ispitivanja manje.	
d)	Dodavanje novog parametra specifikacije sa odgovarajućom metodom ispitivanja za aktivnu supstancu, polazni materijal,	Nova metoda ispitivanja se ne odnosi na novu nestandardnu tehniku ili na standardnu tehniku koja se upotrebljava na novi način. Nova metoda ispitivanja nije biološka, imunološka ili imunohemijska metoda, ili metoda u kojoj se upotrebljava biološki reagens za	Podaci o svim novim analitičkim metodama i validacionim podacima, kada je potrebno.

	intermedijer ili reagens koji se koriste u procesu proizvodnje aktivne supstance	biološku aktivnu supstancu, osim ako je ta metoda standardna farmakopejska mikrobiološka metoda. Izmjena se ne odnosi na genotoksičnu nečistoću. Ako uključuje konačnu aktivnu supstancu, osim za rezidualne rastvarače koji moraju da budu u skladu sa graničnim vrijednostima ICH/VICH, svaka nova kontrola nečistoće mora da bude u skladu sa Evropskom farmakopejom ili nacionalnom farmakopejom zemlje Evropske unije.	Podaci o analizi serije za dvije proizvodne serije (tri proizvodne serije za biološke lijekove, osim ako je drugačije opravdano) odgovarajuće aktivne supstance za sve parametre specifikacije. Uporedni podaci o profilu disolucije za gotov lijek na najmanje jednoj pilot seriji koja sadrži aktivnu supstancu koja je u skladu sa trenutnom i predloženom specifikacijom, ako je potrebno. Za biljne veterinarske lijekove mogu biti prihvatljivi uporedni podaci o raspadljivosti. Obrazloženje nosioca dozvole za lijek ili nosioca glavnog dosijea o aktivnoj supstanci (ASMF) za novi parametar specifikacije i granične vrijednosti.
e)	Dodavanje novog specifikacijskog parametra u specifikaciju, sa odgovarajućom metodom ispitivanja za unutrašnje pakovanje aktivne supstance	Nova metoda ispitivanja se ne odnosi na novu nestandardnu tehniku ili na standardnu tehniku koja se upotrebljava na novi način.	Podaci o svim novim analitičkim metodama i validacionim podacima, kada je potrebno. Podaci o analizi serije za dvije proizvodne serije unutrašnjeg pakovanja za sve parametre specifikacije.

			Obrazloženje nosioca dozvole za lijek ili nosioca glavnog dosijea o aktivnoj supstanci (ASMF) za novi parametar specifikacije i granične vrijednosti.
12	Manje izmjene		
a)	Odobrenog postupka ispitivanja - za aktivnu supstancu ili polazni materijal, reagens ili intermedijer koji se koristi u proizvodnom procesu aktivne supstance - za gotov lijek - za pomoćnu supstancu	Metoda ispitivanja nije biološka, imunološka ili imunohemijska metoda niti metoda u kojoj se upotrebljava biološki reagens (ne uključuje standardne farmakopejske mikrobiološke metode). Odgovarajuće validacione studije su bile sprovedene u skladu sa odgovarajućim smjernicama, i pokazale da je ažurirani postupak ispitivanja barem ekvivalentan prethodnom postupku ispitivanja. Granične vrijednosti za ukupne nečistoće ostaju nepromijenjene; nisu otkrivene nove nekvalifikovane nečistoće. Metoda analize ostaje ista (npr. promijenjena je dužina kolone ili temperatura, ali nije drugačija vrsta kolone ili metoda).	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije, uključujući opis analitičke metode, sažetak validacionih podataka i revidirane specifikacije za nečistoće (ako je primjenljivo). Rezultati uporedne validacije ili, ako je opravdano, rezultati uporedne analize koji pokazuju da su trenutno i predloženo ispitivanje ekvivalentni.
b)	Odobrenog postupka ispitivanja - za unutrašnje pakovanje aktivne supstance ili gotovog lijeka	Odgovarajuće validacione studije su bile sprovedene u skladu sa odgovarajućim smjernicama, i pokazale da je ažurirani postupak ispitivanja barem ekvivalentan prethodnom postupku ispitivanja. Metoda analize ostaje ista (npr. promijenjena je dužina kolone ili temperatura, ali nije drugačija vrsta kolone ili metoda). Nijedna nova metoda ispitivanja se ne odnosi na novu nestandardnu tehniku ili na standardnu tehniku koja se upotrebljava na novi način.	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije, uključujući opis analitičke metode, sažetak validacionih podataka. Rezultati uporedne validacije ili, ako je opravdano, rezultati uporedne analize koji pokazuju da su trenutno i predloženo ispitivanje ekvivalentni.
c)	Odobrenog postupka ispitivanja u testovima procesne kontrole	Metoda ispitivanja nije biološka, imunološka ili imunohemijska metoda niti metoda u kojoj se upotrebljava biološki reagens za biološku aktivnu supstancu.	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije

	- za aktivnu supstancu - za gotov lijek	Odgovarajuće validacione studije su bile sprovedene u skladu sa odgovarajućim smjernicama, i pokazale da je ažurirani postupak ispitivanja barem ekvivalentan prethodnom postupku ispitivanja. Nema izmjena graničnih vrijednosti za ukupnu nečistoću, niti su otkrivene nove nekvalifikovane nečistoće. Metoda analize ostaje ista (npr. promijenjena je dužina kolone ili temperatura, ali nije drugačija vrsta kolone ili metoda).	
d)	Procesa proizvodnje aktivne supstance	Izmjena se ne primjenjuje na biološku ili imunološku aktivnu supstancu. Izmjenom se ne mijenja geografsko porijeklo, put proizvodnje i proizvodnja za biljni veterinarski lijek. Izmjena ne izaziva neželjenu promjenu kvalitativnog i kvantitativnog profila nečistoće ili fizičko-hemijskih svojstava. Put sinteze ostaje isti, tj. intermedijeri ostaju isti, u procesu se ne upotrebljavaju novi reagensi, katalizatori ili rastvarači. Specifikacije aktivne supstance ili intermedijera ostaju nepromijenjene. Izmjena se ne odnosi na zatvoreni dio ASMF.	Izmjena odgovarajućih dijelova dokumentacije. Podaci o analizi serije (u obliku uporedne tabele) za najmanje dvije serije (najmanje veličine pilot serije) proizvedene u skladu sa trenutno odobrenim i predloženim postupkom.
e)	U sintezi ili prinosu (<i>recovery</i>) nefarmakopejske pomoćne supstance (ukoliko je opisano u dosijeu) ili nove pomoćne supstance	Ekscipijensi i svi intermedijeri, reagensi, katalizatori, rastvarači ili procesna kontrola su i dalje u skladu sa odobrenim specifikacijama (npr. kvalitativni i kvantitativni profil nečistoća). Adjuvansi i konzervansi su isključeni iz područja primjene ovog unosa. Putevi sinteze i specifikacije ostaju isti i ne mijenjaju se fizičko-hemijske osobine.	Izmjena odgovarajućih dijelova dokumentacije za podatke o seriji, uporedni podaci i specifikacija, ako je potrebno.
f)	Raspona procesnih graničnih vrijednosti za gotov lijek	Izmjena nije posljedica neočekivanih događaja tokom proizvodnje ili zabrinutosti zbog stabilnosti. Izmjena se odnosi na procesnu kontrolu, koja je takođe dio specifikacije za gotov lijek pri puštanju u promet, a novi raspon procesnih graničnih vrijednosti je u okviru odobrene granične vrijednosti za puštanje u promet.	Izmjena odgovarajućih dijelova dokumentacije. Uporedna tabela prethodnih i novih procesnih graničnih vrijednosti.
g)	Odobrenog protokola za upravljanje izmjenama	Intermedijeri, reagensi, katalizatori ili rastvarači koji se koriste u procesu ostaju isti. Aktivna supstanca i svi intermedijeri, reagensi,	Izmjena odgovarajućih dijelova dokumentacije.

	aktivne supstance koje ne mijenjaju strategiju definisanu u protokolu	katalizatori ili rastvarači su i dalje u skladu sa odobrenim specifikacijama. Nema neželjenih izmjena kvalitativnog i kvantitativnog profila nečistoća ili fizičko-hemijskih karakteristika. Izmjena se ne odnosi na zatvoreni dio ASMF. Izmjene su u okviru trenutno odobrenih graničnih vrijednosti. Kod bioloških veterinarskih lijekova je promjena moguća samo ako se ne zahtijeva uporedivost. Izmjene geografskog porijekla, puta proizvodnje ili proizvodnje biljne supstance ili biljnog pripravka biljnog veterinarskog lijeka se isključuju.	
h)	Proizvodne opreme (ako je opisano u dosijeu) uključujući procese koji su vezani za opremu	Imjena ne dovodi do izmjena u proizvodnom procesu ili kvalitetu proizvoda.	Izmjena odgovarajućih dijelova dokumentacije.
i)	Odobrenog postupka ispitivanja sredstva za odmjerenje ili primjenu lijeka	Odgovarajuće validacione studije su bile sprovedene u skladu sa odgovarajućim smjernicama i pokazuju da je ažurirani postupak ispitivanja barem ekvivalentan prethodnom postupku ispitivanja. Metoda analize ostaje ista.	Izmjena odgovarajućih dijelova dokumentacije sa opisom analitičke metode i sažetak validacionih podataka. Rezultati uporedne validacije ili, ako je opravdano, rezultati uporedne analize koji pokazuju da su sadašnje i predloženo ispitivanje ekvivalentni.
j)	Procesa proizvodnje gotovog lijeka, uključujući intermedijer koji se upotrebljava u proizvodnji gotovog lijeka	Promjena se odnosi samo na čvrsti oralni farmaceutski oblik/ oralni rastvor sa trenutnim oslobađanjem, a predmetni veterinarski lijek nije biološki/ imunološki ili biljni veterinarski lijek. Faze proizvodnje ostaju iste. Gotovi lijek / međuproizvodi / materijali koji se upotrebljavaju u proizvodnji gotovog lijeka su i dalje u skladu sa odobrenim specifikacijama. Nema neželjenih promjena kvalitativnog i kvantitativnog profila nečistoća ili fizičko-hemijskih svojstava. Novi postupak dovodi do identičnog lijeka u svim aspektima kvaliteta, bezbjednosti i efikasnosti. Započete su	Izmjena odgovarajućih dijelova dokumentacije. Za čvrsti farmaceutski oblik: podaci o profilu disolucije za jednu reprezentativnu proizvodnu seriju i uporedni podaci za tri zadnje serije iz prethodnog procesa; podaci o sljedeće dvije cijele proizvodne

		odgovarajuće studije stabilnosti u skladu sa odgovarajućim smjernicama na najmanje jednoj pilot seriji ili industrijskoj seriji, a podnosiocu zahtjeva su na raspolaganju podaci o stabilnosti za najmanje tri mjeseca.	serije su dostupni na zahtjev ili se o njima izvještava (zajedno sa predloženim mjerama), ako su van specifikacije. Obrazloženje za nedostavljanje nove studije bioekvivalencije u skladu sa odgovarajućim smjernicama o Biološkoj raspoloživosti/bioekvivalenciji. Podaci o analizi serije (u obliku uporedne tabele) za najmanje jednu seriju proizvedenu u skladu sa trenutno odobrenim i predloženim postupkom.
13	Izmjena postupka ispitivanja (uključujući zamjenu ili dodavanje)	Aktivna supstanca/ gotov lijek nije biološki ili imunološki. Odgovarajuće validacione studije su bile sprovedene u skladu sa odgovarajućim smjernicama i pokazuju da je ažurirani postupak ispitivanja barem ekvivalentan prethodnom postupku ispitivanja. Nova metoda ispitivanja se ne odnosi na novu nestandardnu tehniku ili na standardnu tehniku koja se upotrebljava na novi način	Izmjena odgovarajućih dijelova dokumentacije i uporedni podaci o validaciji, ako je potrebno. U nedostatku uporednih validacionih studija ili, ako je to opravdano, rezultata uporedne analize koji pokazuju da su trenutno i predloženo ispitivanje ekvivalentni. Ovaj zahtjev se ne primjenjuje ako je dodat novi postupak ispitivanja.
a)	Za reagens koji se koristi u procesu proizvodnje aktivne supstance ali ne utiče	Granične vrijednosti za ukupnu nečistoću ostaju nepromijenjene, niti su otkrivene nove nekvalifikovane nečistoće.	

	značajno na ukupni kvalitet aktivne supstance	Metoda analize ostaje ista (npr. promijenjena je dužina kolone ili temperatura, ali nije drugačija vrsta kolone ili metoda).	
b)	Za unutrašnje pakovanje aktivne supstance		
14	Izmjena kvalitativnog ili kvantitativnog sastava unutrašnjeg pakovanja aktivne supstance	Sterilne, tečne, biološke ili imunološke aktivne supstance se isključuju. Novi materijal za pakovanje je barem ekvivalentan odobrenom materijalu u odnosu na odgovarajuće osobine. Započete su studije stabilnosti u skladu sa uslovima VICH i bili su ocijenjeni odgovarajući parametri stabilnosti na najmanje dvije pilot serije ili industrijske serije, a podnosilac zahtjeva raspolaže zadovoljavajućim podacima o stabilnosti za period od najmanje tri mjeseca. Međutim, ako je novo pakovanje otpornije od postojećeg pakovanja, podaci o stabilnosti za tri mjeseca ne moraju da budu dostupni. Navedene studije moraju da budu dovršene, a podaci da budu odmah dostavljeni nadležnom organu (zajedno sa predloženim mjerama) ako budu van specifikacija ili potencijalno van specifikacija na kraju odobrenog roka upotrebe/ perioda ponovnog testiranja (<i>re-test period</i>).	Izmjena odgovarajućih dijelova dokumentacije. Odgovarajući podaci o novom pakovanju (npr. uporedni podaci o permeabilnosti, npr. za O₂, CO₂, vlagu), uključujući potvrdu da je materijal u skladu sa odgovarajućim zahtjevima farmakopeje ili zakonodavstvom Evropske Unije o plastičnim materijalima i predmetima u kontaktu sa hranom. Kada je potrebno, dostavlja se dokaz da ne dolazi do interakcije između sadržaja i materijala za pakovanje (npr. nema migracije komponenti predloženog materijala u sadržaj niti ekstrakcije sastojaka lijeka u pakovanje). Uporedna tabela prethodnih i novih specifikacija za unutrašnje pakovanje, podataka o permeabilnosti i podataka o interakcijama, kada je potrebno.

15	Dodavanje ili izmjena kalendarskog pakovanja za veličinu pakovanja koja je već registrovana u dokumentaciji	Primarni materijal za pakovanje ostaje isti.	
16	Izmjene ili dodavanje natpisa, otisaka ili drugih oznaka uključujući zamjenu ili dodavanje boja koje se koriste za obilježavanje gotovog lijeka	Promjena ne utiče na isporuku, upotrebu ili bezbjednost gotovog lijeka. Specifikacije za puštanje gotovog lijeka u promet (<i>release</i>) i specifikacije u roku upotrebe (<i>shelf-life</i>) nisu izmijenjene, osim po izgledu. Boja je u skladu sa odgovarajućim farmaceutskim zakonodavstvom. Promjena se ne odnosi na tabletu sa podionom linijom koja je namijenjena za podjelu na jednake doze.	Izmjena odgovarajućih dijelova dokumentacije.
17	Izmjena oblika ili dimenzija farmaceutskog oblika za tablete, kapsule, supozitorije i vagitorije sa trenutnim oslobađanjem aktivne supstance	Profil disolucije lijeka ostaje nepromijenjen. Za biljne lijekove, ako ispitivanje disolucije možda nije izvodljivo, novo vrijeme raspadanja lijeka je uporedivo sa starim vremenom. Specifikacije za puštanje lijeka u promet (<i>release</i>) i specifikacije u roku upotrebe (<i>shelf-life</i>) nisu izmijenjene. Kvalitativni ili kvantitativni sastav i prosječna masa ostaju nepromijenjeni. Izmjena se ne odnosi na tablete sa podionom linijom namijenjenom za podjelu na jednake doze.	Izmjena odgovarajućih dijelova dokumentacije.
18	Izmjene sastava (pomoćne supstance) gotovog lijeka	Izmjena se ne primenjuje na biološki ili imunološki lijek. Izmjena ne utiče na identitet, jačinu, kvalitet, čistoću, potenciju, fizičke osobine, bezbjednost i efikasnost gotovog lijeka. Svako manje prilagođavanje formulacije da bi se zadržala ukupna masa je sprovedeno sa pomoćnom supstancom koja trenutno čini veći dio formulacije gotovog lijeka. Promjena ne utiče na funkcionalna svojstva farmaceutskog oblika (npr. vrijeme raspadanja, profil disolucije). Započete su studije stabilnosti u skladu sa trenutno odobrenim protokolom za ispitivanje stabilnosti i uslovima Internacionalne	Izmjena odgovarajućih dijelova dokumentacije, uključujući potvrdu o stabilnosti.

		konferencije za harmonizaciju tehničkih zahtjeva za izdavanje dozvole za veterinarski lijek (VICH); odgovarajući parametri stabilnosti su ocijenjeni na najmanje dvije pilot serije ili industrijske serije, a podnositelj zahtjeva raspolaže zadovoljavajućim podacima o stabilnosti za period od najmanje tri mjeseca. Profil stabilnosti sličan je trenutno registrovanom profilu. Po potrebi se sprovodi ispitivanje fotostabilnosti.	
a)	Povećanje ili smanjenje jedne ili više komponenti sistema arome ili boje	Kvantitativne promjene ne prelaze $\pm 10\%$ postojeće koncentracije komponenti. Specifikacija za gotov lijek je ažurirana samo u dijelu izgleda, mirisa ili ukusa i, ako je to relevantno, brisanja identifikacionog ispitivanja. Za veterinarske lijekove za oralnu primjenu, promjena ne utiče negativno na apsorpciju lijeka kod ciljnih vrsta životinja.	
b)	Manje prilagođavanje kvantitativnog sastava gotovog lijeka u odnosu na pomoćne supstance	Kvantitativne promjene ne prelaze $\pm 10\%$ postojeće koncentracije komponenti. Kada je primjenljivo, profil disolucije promijenjenog lijeka određuje se na najmanje dvije pilot serije i treba da bude uporediv sa prethodnim. Nema značajnih razlika u pogledu uporedivosti. Kod biljnih lijekova kod kojih ispitivanje disolucije možda nije izvodljivo, vrijeme raspadanja izmijenjenog lijeka je uporedivo sa starim vremenom. Izmjena nije posljedica problema sa stabilnošću i ne dovodi do potencijalne zabrinutosti u vezi sa bezbjednošću, npr. razlike u jačini.	
c)	Dodavanje ili zamjena jedne ili više komponenti sistema arome ili boje	Specifikacija gotovog lijeka je ažurirana samo u dijelu izgleda, mirisa ili ukusa i, ako je primjenljivo, brisanja ispitivanje identifikacije. Sve nove predložene komponente moraju da budu u skladu sa odgovarajućim primjenljivim uredbama. Nove komponente ne uključuju upotrebu materijala humanog ili životinjskog porijekla. Kada je primjenljivo, izmjena ne utiče na razlikovanje između jačina i nema negativan uticaj na prihvatljivost ukusa.	Sertifikat o usaglašenosti (Ph. Eur. Certificate of Suitability, CEP) za svaku novu komponentu životinjskog porijekla kod koje postoji rizik od TSE, ili, kada je primjenljivo, dokumentovani dokaz da je regulatorni organ prethodno ocijenio konkretni

		Za veterinarske lijekove za oralnu primjenu, izmjena ne utiče na unošenje kod ciljnih vrsta životinja. Za veterinarske lijekove za vrste životinja koje se koriste za proizvodnju hrane je jedna ili više komponenti sistema arome ili boje dozvoljena u skladu sa Uredbom (EC) br. 470/2009 i regulativom koja je donešena na osnovu navedene uredbe, prije implementacije ove izmjene. Izmjena nije posljedica problema sa stabilnošću i ne dovodi do potencijalne zabrinutosti zbog bezbjednosti (npr. razlike u jačini).	izvor TSE rizičnog materijala i da je pokazano da je usaglašen sa važećom Smjernicom o smanjenju rizika od prenosa uzročnika spongiformne encefalopatije životinja putem humanih i veterinarskih lijekova. Za svaki takav materijal se navode sljedeći podaci: naziv proizvođača, vrsta i tkivo od kojih je materijal dobijen, zemlja porijekla životinja i njegova namjena. Podaci koji dokazuju da nova pomoćna supstanca ne utiče na metode ispitivanja specifikacije gotovog lijeka, ako je potrebno.
19	Izmjena mase sloja za oblaganje farmaceutskog oblika za oralnu primjenu ili izmjena mase omotača kapsule čvrstog farmaceutskog oblika za oralnu primjenu	Izmjena nije posljedica problema sa stabilnošću i ne dovodi do potencijalne zabrinutosti u vezi sa bezbjednošću (npr. razlikovanje različitih jačina lijeka). Za veterinarske lijekove za oralnu primjenu, omotač nije kritičan faktor za mehanizam oslobađanja, a izmjena ne utiče negativno na apsorpciju lijeka kod ciljnih vrsta životinja. Specifikacija za gotov proizvod ažurira se samo u dijelu mase i dimenzija, ako je primjenljivo. Profil disolucije promijenjenog lijeka određuje se na najmanje dvije pilot serije i uporediv je sa prethodnim. Za biljne lijekove, ako ispitivanje disolucije možda nije izvodljivo, vrijeme raspadanja izmijenjenog lijeka je uporedivo sa starim vremenom.	Izmjena odgovarajućih dijelova dokumentacije, uključujući potvrdu o stabilnosti.

		Započete su odgovarajuće studije stabilnosti u skladu sa VICH uslovima a odgovarajući parametri stabilnosti procijenjeni su na najmanje dvije pilot ili proizvodne serije, a podnosilac zahtjeva u trenutku implementacije raspolaže zadovoljavajućim podacima o stabilnosti za period od najmanje tri mjeseca.	
20	Zamjena ili dodavanje mjesta pakovanja gotovog lijeka primarnog nesterilnog	Izmjena se ne primjenjuje na biološki ili imunološki lijek. Mjesto primarnog pakovanja je već uključeno u informacione sisteme Crne Gore, odnosno Evropske unije u kojima se čuvaju i dobijaju podaci o organizacijama. Mjesto ima odgovarajuću dozvolu za proizvodnju predmetnog farmaceutskog oblika ili lijeka i uspješno je sproveden inspekcijski pregled. Dostupan je plan validacije ili je validacija proizvodnje na novom mjestu uspješno sprovedena u skladu sa važećim protokolom na najmanje tri proizvodne serije, kada je potrebno. Ako se mjesto proizvodnje i mjesto primarnog pakovanja razlikuju, navode se i validiraju uslovi prevoza i skladištenja balka lijeka.	Izmjena odgovarajućih dijelova dokumentacije.
21	Zamjena ili dodavanje mjesta sekundarnog pakovanja gotovog lijeka	Mjesto sekundarnog pakovanja je već uključeno u informacione sisteme Crne Gore, odnosno Evropske unije u kojima se čuvaju i dobijaju podaci o organizacijama. Mjesto ima odgovarajuću dozvolu za proizvodnju predmetnog farmaceutskog oblika ili lijeka i uspješno je sproveden inspekcijski pregled.	Izmjena odgovarajućih dijelova dokumentacije.
22	Izmjene koje se odnose na uvoznika, uslove puštanja serije lijeka u promet i kontrolu kvaliteta (zamjena ili dodavanje mjesta) gotovog lijeka	Mjesto je već uključeno u informacione sisteme Crne Gore, odnosno Evropske unije u kojima se čuvaju i dobijaju podaci o organizacijama. Mjesto ima odgovarajuću dozvolu i uspješno je sproveden inspekcijski pregled. Izmjena se ne primjenjuje na biološki ili imunološki lijek. Prenos metode sa starog na novo mjesto je bio uspješno sproveden.	

23	Zamjena ili dodavanje proizvođača gotovog lijeka odgovornog za uvoz	Mjesto je već uključeno u informacione sisteme Crne Gore, odnosno Evropske unije u kojima se čuvaju i dobijaju podaci o organizacijama. Mjesto ima odgovarajuću dozvolu i uspješno je sproveden inspekcijski pregled.	
24	Zamjena ili dodavanje proizvođača odgovornog za:	Mjesto je već uključeno u informacione sisteme Crne Gore, odnosno Evropske unije u kojima se čuvaju i dobijaju podaci o organizacijama. Mjesto ima odgovarajuću dozvolu i uspješno je sproveden inspekcijski pregled.	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije, uključujući, po potrebi, revidirane podatke o lijeku. Izjava odgovornog lica (QP) za puštanje serije lijeka u promet.
a)	Puštanje serije lijeka u promet uključujući kontrolu ili ispitivanje sterilnog, odnosno nesterilnog gotovog lijeka	Izmjena se ne primjenjuje na biološki ili imunološki lijek. Prenos metode sa starog na novo mjesto je bio uspješno sproveden.	
b)	Puštanje serije lijeka u promet koje ne uključuje kontrolu ili ispitivanje sterilnog, odnosno nesterilnog gotovog lijeka	Najmanje jedno mjesto za kontrolu/ispitivanje serije ostaje u zemlji EEA ili u zemlji koja je sa Evropskom Unijom sklopila operativni sporazum o uzajamnom priznavanju (MRA) dobre proizvođačke prakse za odgovarajuće područje primjene i to mjesto može da obavlja ispitivanje lijeka radi puštanja serije u promet unutar EEA.	
25	Izmjene pakovnog materijala balika lijeka (intermedijer) koji nije u kontaktu sa balikom lijeka (uključujući zamjenu ili dodavanje)	Faze proizvodnje ostaju iste. Gotov lijek, intermedijeri ili procesna kontrola, koji se upotrebljavaju u proizvodnji gotovog lijeka i dalje su u skladu s odobrenim specifikacijama. Sekundarno pakovanje nema funkcionalnu ulogu za stabilnost proizvoda u rasutom stanju, a ako je ima, nema manju zaštitu od odobrenog pakovanja.	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije.
26	Izmjena veličine serije (uključujući izmjenu opsega veličine serije) gotovog lijeka	Izmjena se ne primjenjuje na biološki ili imunološki lijek. Izmjena nije povezana sa neočekivanim događajem u toku proizvodnje. Izmjena ne utiče na ponovljivost ili konzistentnost lijeka. Izmjene proizvodnog postupka ili procesne kontrole su samo one koje su potrebne radi promjene veličine serije, npr. upotreba opreme	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije. Po potrebi se dostavljaju brojevi serija, odgovarajuće veličine serija, datumi proizvodnje serija koje su

		drugačije veličine. Šema validacije je dostupna ili je bila uspješno sprovedena validacija u skladu sa važećim protokolom na najmanje tri serije u novoj veličini serije u skladu sa relevantnim smjericama.	upotrijebljene u validacionoj studiji i validacioni podaci ili validacioni protokol (šema).
a)	Ukoliko je veličina serije uvećana do 10 puta u poređenju sa odobrenom veličinom serije, za farmaceutske oblike sa trenutnim oslobađanjem ili nesterilne tečne farmaceutske oblike	Veličina serije je najviše deset puta veća od veličine serije predviđene pri izdavanju dozvole za lijek.	
b)	Ukoliko je veličina serije uvećana do 10 puta u poređenju sa odobrenom veličinom serije, za farmaceutski oblik medicinski gas	Veličina serije je najviše deset puta veća od veličine serije predviđene pri izdavanju dozvole za lijek.	
c)	Ukoliko je veličina serije smanjena do 10 puta u poređenju sa odobrenom veličinom serije, za oralne farmaceutske oblike sa trenutnim oslobađanjem ili nesterilne tečne farmaceutske oblike	Veličina serije je najviše deset puta veća od veličine serije predviđene pri izdavanju dozvole za lijek.	
d)	Ukoliko je veličina serije smanjena do 10 puta u poređenju sa odobrenom veličinom serije, za farmaceutski oblik medicinski gas	Veličina serije je najviše deset puta veća od veličine serije predviđene pri izdavanju dozvole za lijek.	

c)	Ukoliko je veličina serije povećana više od 10 puta u poređenju sa odobrenom veličinom serije, za čvrste oralne farmaceutске oblike sa trenutnim oslobađanjem		Podaci iz studija stabilnosti u trajanju od tri mjeseca za najmanje jednu pilot seriju u skladu sa uslovima VICH.
27	Izmjene u testovima procesne kontrole ili graničnim vrijednostima koji se koriste u toku procesa proizvodnje gotovog lijeka	Izmjena nije povezana sa neočekivanim događajem u toku proizvodnje. Izmjena ne utiče na identitet, jačinu, kvalitet, čistoću, potenciju ili fizičke osobine gotovog lijeka, intermedijera ili procesnih materijala.	Uporedna tabela prethodnih i novih procesnih ispitivanja ili graničnih vrijednosti
a)	Sužavanje graničnih vrijednosti parametara procesne kontrole	Izmjena je u okviru trenutno odobrenih graničnih vrijednosti. Postupak ispitivanja ostaje isti ili su promjene u postupku ispitivanja neznatne.	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije.
b)	Dodavanje novih testova i graničnih vrijednosti procesne kontrole	Nijedna nova metoda ispitivanja ne odnosi se na novu nestandardnu tehniku ili na standardnu tehniku koja se upotrebljava na novi način. Nova metoda ispitivanja nije biološka, imunološka ili imunohemijska metoda, ili metoda u kojoj se upotrebljava biološki reagens za biološku aktivnu supstancu, osim ako je ta metoda standardna farmakopejska mikrobiološka metoda.	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije za podatke o metodi i validaciji, ako je primjenljivo, podaci o seriji i odgovarajući uporedni podaci.
28	Izmjena parametara ili graničnih vrijednosti specifikacije pomoćne supstance	Izmjena nije posljedica mogućih obaveza iz prethodnih procjena da se preispitaju granične vrijednosti specifikacije (npr. obaveze iz postupka izdavanja dozvole za lijek ili postupka odobrenja varijacije u skladu sa članom 248 stav 1 zakona i i članom 31 stav 1 ovog pravilnika). Izmjena nije posljedica neočekivanih događaja tokom proizvodnje (npr. nova nekvalifikovana nečistoća ili izmjena graničnih vrijednosti ukupnih nečistoća).	
a)	Sužavanje graničnih vrijednosti specifikacije	Izmjena je u okviru trenutno odobrenih graničnih vrijednosti. Postupak ispitivanja ostaje isti ili su promjene u postupku ispitivanja manje.	

b)	Dodavanje novog parametra specifikacije sa odgovarajućom metodom ispitivanja	Nova metoda ispitivanja se ne odnosi na novu nestandardnu tehniku ili na standardnu tehniku koja se upotrebljava na novi način. Nova metoda ispitivanja nije biološka, imunološka ili imunohemijska metoda, ili metoda u kojoj se upotrebljava biološki reagens za biološku aktivnu supstancu, osim ako je ta metoda standardna farmakopejska mikrobiološka metoda. Izmjena se ne odnosi na genotoksičnu nečistoću.	Izmjena odgovarajućih dijelova dokumentacije za metodu i validaciju, podaci o seriji i odgovarajući uporedni podaci.
29	Izmjena izvora pomoćne supstance ili reagensa sa TSE rizikom iz TSE rizičnog materijala u materijal biljnog ili sintetičkog porijekla	Specifikacije za pomoćnu supstancu, puštanje u promet gotovog lijeka (<i>release</i>) i u roku upotrebe (<i>shelf-life</i>) ostaju iste. Izmjena ne utiče na pomoćnu supstancu ili reagens koji se upotrebljava u proizvodnji biološke ili imunološke aktivne supstance ili u biološkom ili imunološkom lijeku.	Izmjena odgovarajućih dijelova dokumentacije. Izjava proizvođača ili nosioca dozvole za lijek materijala da je čisto biljnog ili sintetskog porijekla.
30	Izmjena parametara ili graničnih vrijednosti specifikacije gotovog lijeka	Izmjena nije posljedica mogućih obaveza iz prethodnih procjena da se preispitaju granične vrijednosti specifikacije (npr. obaveze iz postupka izdavanja dozvole za lijek ili postupka odobrenja varijacije u skladu sa članom 248 stav 1 zakona i članom 31 stav 1 ovog pravilnika), osim ako je prateća dokumentacija već bila procijenjena i odobrena u okviru drugog postupka u skladu sa zakonom. Izmjena nije posljedica neočekivanih događaja tokom proizvodnje (npr. nova nekvalifikovana nečistoća ili izmjena graničnih vrijednosti ukupnih nečistoća).	Izmjena odgovarajućih dijelova dokumentacije. Uporedna tabela prethodnih i novih parametara specifikacije i graničnih vrijednosti
a)	Sužavanje graničnih vrijednosti specifikacije	Izmjena je u okviru trenutno odobrenih graničnih vrijednosti. Postupak ispitivanja ostaje isti ili su promjene u postupku ispitivanja manje.	
b)	Sužavanje graničnih vrijednosti specifikacije za gotove lijekove koji podliježu službenoj kontroli za puštanje serije lijeka u promet (<i>Official Control Authority Batch Release</i>)	Izmjena je u okviru trenutno odobrenih graničnih vrijednosti. Postupak ispitivanja ostaje isti ili su promjene u postupku ispitivanja manje.	

c)	Dodavanje novog parametra specifikacije sa odgovarajućom metodom ispitivanja	Nova metoda ispitivanja se ne odnosi na novu nestandardnu tehniku ili na standardnu tehniku koja se upotrebljava na novi način. Nova metoda ispitivanja nije biološka, imunološka ili imunohemijska metoda, ili metoda u kojoj se upotrebljava biološki reagens za biološku aktivnu supstancu, osim ako je ta metoda standardna farmakopejska mikrobiološka metoda. Izmjena se ne odnosi na nečistoće (genotoksične nečistoće) ili disoluciju.	Izmjena odgovarajućih dijelova dokumentacije za metodu i validaciju, podaci o seriji i odgovarajući uporedni podaci.
d)	Ažuriranje dosijea radi usaglašavanja sa odredbama ažurirane opšte monografije Ph. Eur. za gotov lijek	Izmjena je u okviru trenutno odobrenih graničnih vrijednosti. Postupak ispitivanja ostaje isti ili su promjene u postupku ispitivanja manje. Izmjena se ne odnosi na nečistoće (genotoksične nečistoće) ili disoluciju.	
31	Uvodi se test Ujednačenost doziranog oblika kako bi se zamijenila trenutno odobrena metoda	Izmjena prati izmjene standarda Ph. Eur. 2.9.5. Uniformnost mase ili standarda Ph. Eur. 2.9.6 Uniformnost sadržaja	Izmjena odgovarajućih dijelova dokumentacije. Uporedna tabela prethodnih i novih parametara specifikacije i graničnih vrijednosti
32	Izmjena parametara ili graničnih vrijednosti specifikacije gotovog lijeka radi preciznijeg opisa izgleda lijeka	Izmjena nije posljedica neočekivanih događaja tokom proizvodnje ili ispitivanja gotovog lijeka.	Izmjena odgovarajućih dijelova dokumentacije. Uporedna tabela prethodnih i novih parametara specifikacije i graničnih vrijednosti
33	Izmjena postupka ispitivanja gotovog lijeka radi usaglašavanja sa Ph. Eur.	Izmjena se ne odnosi na izmjenu granične vrijednosti za ukupne nečistoće, niti su otkrivene nove nekvalifikovane nečistoće. Metoda analize ostaje ista (npr. promijenjena je dužina kolone ili temperatura, ali nije drugačija vrsta kolone ili metoda). Nova metoda ispitivanja nije biološka, imunološka ili imunohemijska metoda, ili metoda u kojoj se upotrebljava biološki reagens za biološku aktivnu supstancu, osim ako je ta metoda standardna farmakopejska mikrobiološka metoda.	Izmjena odgovarajućih dijelova dokumentacije.

a)	Ažuriranje postupka ispitivanja radi usaglašavanja sa revidiranom opštom monografijom Ph.Eur.		
b)	Ažuriranje postupka ispitivanja kako bi se odrazila usklađenost sa Ph. Eur. i uklanjanje referisanja na zastarjelu internu metodu ispitivanja i broj metode ispitivanja		
34	Izmjene kvalitativnog i kvantitativnog sastava unutrašnjeg pakovanja za čvrsti farmaceutski oblik gotovog lijeka	Za čvrste farmaceutske oblike izmjena se odnosi samo na isti tip pakovanja ili kontejnera (npr. iz blistera u blister). Gotov lijek nije sterilan. Promjena ne utiče na isporuku, upotrebu, bezbjednost ili stabilnost gotovog lijeka. Započete su odgovarajuće studije stabilnosti u skladu sa uslovima VICH a odgovarajući parametri stabilnosti će biti procijenjeni na najmanje dvije pilot serije ili proizvodne serije a podnosilac zahtjeva u trenutku impleemntacije raspolaže zadovoljavajućim podacima o stabilnosti za period od najmanje tri mjeseca. Ako je novo pakovanje otpornije od postojećeg, podaci o stabilnosti za period od tri mjeseca ne moraju još uvijek biti dostupni. Novi pakovni materijal je barem ekvivalentan odobrenom materijalu u odnosu na njegova odgovarajuća svojstva.	Izmjena odgovarajućih dijelova dokumentacije. Uporedna tabela prethodne i nove specifikacije za unutrašnje pakovanje, podaci o permeabilnosti i interakciji, ako je potrebno.
35	Izmjena parametara specifikacije ili graničnih vrijednosti gotovog lijeka	Izmjena nije posljedica mogućih obaveza iz prethodnih procjena da se preispitaju granične vrijednosti specifikacije (npr. obaveze iz postupka izdavanje dozvole za lijek ili postupka odobrenja varijacije u skladu sa članom 248 stav 1 zakona i članom 31 stav 1 ovog pravilnika), osim ako je prpratna dokumentacija bila već procijenjena i odobrena u okviru drugog postupka u skladu sa zakonom.	Uporedna tabela prethodne i nove specifikacije ili graničnih vrijednosti.

		Izmjena nije posljedica neočekivanih događaja tokom proizvodnje.	
a)	Sužavanje graničnih vrijednosti specifikacije	Izmjena je u okviru trenutno odobrenih graničnih vrijednosti. Postupak ispitivanja ostaje isti ili su promjene u postupku ispitivanja manje.	
b)	Dodavanje novog parametra specifikacije sa odgovarajućom metodom ispitivanja	Nova metoda ispitivanja se ne odnosi na novu nestandardnu tehniku ili na standardnu tehniku koja se upotrebljava na novi način.	Izmjena odgovarajućih dijelova dokumentacije za metodu i validaciju i podaci o seriji, ako je potrebno.
36	Izmjena postupka ispitivanja unutrašnjeg pakovanja gotovog lijeka (uključujući zamjenu ili dodavanje)	Izmjena nije primjenljiva na biološki ili imunološki lijek. Odgovarajuće validacione studije su sprovedene u skladu sa odgovarajućim smjernicama i pokazuju da je ažurirani postupak ispitivanja barem ekvivalentan prethodnom postupku ispitivanja. Nova metoda ispitivanja se ne odnosi na novu nestandardnu tehniku ili na standardnu tehniku koja se upotrebljava na novi način.	Izmjena odgovarajućih dijelova dokumentacije za metodu i validaciju i podaci o seriji, ako je potrebno.
37	Izmjene oblika ili dimenzija kontejnera ili zatvarača (unutrašnje pakovanje) nesterilnog gotovog lijeka	Izmjena se ne odnosi na dio pakovnog materijala, koji utiče na isporuku, upotrebu, bezbjednost ili stabilnost gotovog lijeka. Izmjena se ne odnosi na kvalitativni ili kvantitativni sastav pakovanja. U slučaju promjene u gasnom prostoru (<i>headspace</i>) ili promjene u odnosu površine i zapremine (<i>surface/volume ratio</i>), moraju biti započete studije stabilnosti u skladu sa odgovarajućim smjernicama, odgovarajući parametri stabilnosti moraju biti procijenjeni na najmanje dvije pilot serije ili proizvodne serije, i podnosilac zahtjeva mora raspolagati sa najmanje tri mjeseca podataka o stabilnosti.	Izmjena odgovarajućih dijelova dokumentacije
38	Izmjena veličine pakovanja (broj jedinica, npr. tablete, ampule, itd. u pakovanju) u okviru opsega trenutno	Nova veličina pakovanja je u skladu sa doziranjem i trajanjem liječenja kako je navedeno u odobrenom Sažetku karakteristika lijeka. Primarni pakovni materijal ostaje isti.	

	odobrene veličine pakovanja ⁴		
39	Izmjene bilo kog dijela materijala unutrašnjeg pakovanja koji ne dolazi u kontakt sa gotovim lijekom (na primjer izmjena boje zatvarača zbog upotrebe druge vrste plastike za izradu <i>flip-off</i> poklopaca, boja prstena na ampuli, štitnik za igle)	Izmjena se ne odnosi na dio pakovnog materijala, koji utiče na isporuku, upotrebu, bezbjednost ili stabilnost gotovog lijeka.	Izmjena odgovarajućih dijelova dokumentacije
40	Zamjena ili dodavanje dobavljača pakovnog materijala ili medicinskog sredstva (ako je navedeno u dosijeu)	Kvalitativni i kvantitativni sastav pakovnog materijala ili uređaja, kao i specifikacije dizajna ostaju nepromijenjeni. Promjena ne smije imati potencijal da utiče na identitet, kvalitet ili čistoću komponente pakovanja ili medicinskog sredstva.	Izmjena odgovarajućih dijelova dokumentacije
41	Izmjena roka upotrebe ili odobrenog protokola stabilnosti gotovog lijeka	Izmjena nije posljedica neočekivanog događaja u toku proizvodnje.	Izmjena odgovarajućih dijelova dokumentacije
a)	Skraćenje roka upotrebe gotovog lijeka koji je upakovan za prodaju, nakon prvog otvaranja ili nakon razblaženja ili rekonstitucije		
b)	Izmjena odobrenog protokola stabilnosti	Promjena ne utiče na identitet, jačinu, kvalitet, čistoću, potencu, bezbjednost ili efektivnost gotovog lijeka.	

⁴ Ako je određena veličina pakovanja dobila pojedinačnu dozvolu za lijek koja je odvojena od dozvola za lijek za druge veličine pakovanja istog lijeka, promjena navedene veličine pakovanja neće se smatrati varijacijom za koju nije potrebna procjena, već varijacijom za koju je potrebna procjena

		Izmjena se ne odnosi na proširenje kriterijuma prihvatljivosti ispitivanih parametara, ukidanje parametara stabilnosti ili smanjenje učestalosti ispitivanja.	
42	Implementacija izmjena predviđenih u odobrenom protokolu za upravljanje izmjenama (CMP) za gotov lijek, u praksi	Izmjena je u skladu sa odobrenim protokolom za upravljanje izmjenama a rezultati sprovedenih studija pokazuju da su unaprijed utvrđeni kriterijumi prihvatljivosti navedeni u protokolu, ispunjeni. Za sprovođenje izmjene nisu potrebni dodatni potporni podaci u okviru protokola za upravljanje izmjenama.	
43	Editorijalne izmjene dijela 2 dosijea ako uključivanje u predstojeći postupak u vezi sa djelom 2 nije moguće		Uporedna tabela izmjena u dosijeu.
44	Dostavljanje Sertifikata o usklađenosti sa monografijom Ph. Eur. (CEP) za: - aktivnu supstancu - polazni materijal, reagens ili intermedijer koji se koristi u procesu proizvodnje aktivne supstance; - pomoćnu supstancu	Specifikacije za puštanje u promet (<i>release</i>) i u roku upotrebe (<i>shelf-life</i>) gotovog lijeka ostaju iste. Neizmijenjene (osim pooštavanja) dodatne (u odnosu na Ph. Eur.) specifikacije za nečistoće (osim rezidualnih rastvarača, pod uslovom da su u skladu sa ICH/VICH smjernicama) i specifični zahtjevi za lijek (npr. profil veličine čestica, polimorfni oblik), ako je primjenljivo. Za aktivnu supstancu, testiranje će se obaviti neposredno prije upotrebe, ako <i>re-test</i> period nije naveden u Ph. Eur. CEP ili ako podaci koji podržavaju <i>re-test</i> period nijesu već dostavljeni u dosijeu. Za biljne supstance ili biljne pripravke, postupak proizvodnje, fizički oblik, ekstrakcioni rastvarač i odnos biljna droga–ekstrakt (<i>drug extract ratio</i>, DER) ostaju nepromijenjeni. Proizvođač je već odobren i uključen u informacione sisteme Crne Gore, odnosno Evropske unije u kojima se čuvaju i dobijaju podaci o organizacijama (ne primjenjuje se na proizvođača/ dobavljača polaznog materijala, reagensa ili pomoćne supstance).	Izmjena odgovarajućeg dijela dokumentacije, uključujući kopiju ažuriranog Ph. Eur. CEP i QP izjava, po potrebi.

a)	Ažurirani sertifikat	Proizvodni proces aktivne supstance, polaznog materijala, reagensa, intermedijera ili pomoćne supstance ne uključuje upotrebu materijala humanog ili životinjskog porijekla, ili ako uključuje, sve informacije koje se odnose na materijal humanog ili životinjskog porijekla ostaju nepromijenjene. Ako aktivna supstanca nije sterilna supstanca, ali se koristi u sterilnom veterinarskom lijeku, u skladu sa CEP, proizvodni proces ne uključuje upotrebu vode u završnim fazama sinteze, ili ako uključuje, kvalitet vode korišćene u posljednjoj fazi sinteze ostaje nepromijenjen u odnosu na prethodnu verziju CEP koja je dostavljena.	
b)	Novi sertifikat	Proizvodni proces aktivne supstance, polaznog materijala, reagensa, intermedijera ili pomoćne supstance ne uključuje upotrebu materijala humanog ili životinjskog porijekla. Aktivna supstanca, polazni materijal, reagens, intermedijer ili pomoćna supstanca nije sterilna. Ako aktivna supstanca nije sterilna supstanca, ali se koristi u sterilnom veterinarskom lijeku, u skladu sa CEP, proizvodni proces ne uključuje upotrebu vode u završnim fazama sinteze, ili ako uključuje, aktivna supstanca je slobodna od bakterijskih endotoksina.	
46	Dostavljanje novog ili ažuriranog TSE Sertifikata o usklađenosti sa monografijom Ph. Eur. za transmisivnu spongioformnu encefalopatiju (Ph. Eur. TSE CEP) već odobrenog proizvođača: - za aktivnu supstancu - za polazni materijal, reagens ili intermedijer	Nije došlo do promjene izvora materijala. Procjena virusnog rizika ostaje nepromijenjena. Ako se želatin dobijen od kostiju koristi u veterinarskom lijeku za parenteralnu upotrebu, mora biti proizveden u skladu sa odgovarajućim zahtjevima. Proizvođač je već odobren i uključen u informacione sisteme Crne Gore, odnosno Evropske unije u kojima se čuvaju i dobijaju podaci o organizacijama	

	koji se koristi u procesu proizvodnje aktivne supstance - za pomoćnu supstancu		
47	Izmjena radi usklađivanja sa Ph. Eur. ili nacionalnom farmakopejom	Promjena se sprovodi isključivo radi potpunog usklađivanja sa farmakopejom. Sva ispitivanja iz specifikacije nakon promjene odgovaraju standardima farmakopeje, osim mogućih dodatnih ispitivanja. Dodatna validacija nove ili promijenjene farmakopejske metode nije potrebna. Za biljne supstance ili biljne pripravke proizvodni postupak, fizički oblik, ekstrakcioni rastvarač i odnos biljna droga-ekstrakt (<i>drug extract ratio</i>, DER) ostaju nepromijenjeni.	Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije Uporedna tabela prethodnih i novih specifikacija, ako je primjenljivo.
a)	Izmjena specifikacije aktivne supstance, pomoćne supstance ili polaznog materijala za aktivnu supstancu koja prethodno nije bila uključena u Ph. Eur. radi potpunog usklađivanja sa Ph. Eur. ili nacionalnom farmakopejom	Dodatne specifikacije u odnosu na farmakopeju za specifične zahtjeve za lijek ostaju neizmijenjene (npr. profil veličine čestica, polimorfni oblik, biološka ispitivanja ili agregati). Izmjena se ne odnosi na značajne promjene u kvalitativnom i kvantitativnom profilu nečistoća, osim ako su specifikacije postrožene.	
b)	Izmjena u cilju usklađivanja sa ažuriranom monografijom Ph. Eur. ili nacionalnom farmakopejom	Dodatne specifikacije u odnosu na farmakopeju za specifične zahtjeve za lijek ostaju neizmijenjene (npr. profil veličine čestica, polimorfni oblik, biološka ispitivanja ili agregati).	
c)	Izmjena specifikacije radi prelaska sa nacionalne farmakopeje na Ph. Eur.		Izmjena odgovarajućih djelova dokumentacije, uključujući podatke o seriji i podatke koji pokazuju prikladnost monografije za kontrolu supstance.

d)	Da bi se odrazila usklađenost sa Ph. Eur., uklanjanjem referisanja na zastarjelu internu metodu ispitivanja i broj metode ispitivanja		
48	Dodavanje ili zamjena sredstva za doziranje ili primjenu lijeka koje nije sastavni dio unutrašnjeg pakovanja	Izmjena ne utiče na isporuku, upotrebu, bezbjednost ili stabilnost gotovog lijeka. Izmjena se primjenjuje samo na sredstvo sa CE oznakom. Novo sredstvo za doziranje ili primjenu lijeka tačno odmjerava potrebnu dozu predmetnog lijeka u skladu sa odobrenim doziranjem i dostupni su rezultati takvih studija. Nova sredstvo je kompatibilno sa veterinarskim lijekom. Izmjena ne dovodi do značajnih izmjena informacija o lijeku.	Izmjena odgovarajućih dijelova dokumentacije.
49	Izmjene parametara ili graničnih vrijednosti specifikacije u vezi sa sredstvom za doziranje ili primjenu lijeka	Izmjena nije posljedica mogućih obaveza iz prethodnih procjena da se preispitaju granične vrijednosti specifikacije (npr. obaveze iz postupka izdavanje dozvole za lijek ili postupka odobrenja varijacije u skladu sa članom 248 stav 1 zakona i članom 31 stav 1 ovog pravilnika), osim ako je bila prethodno procijenjena i dogovorena u okviru daljih mjera u prethodnom postupku u skladu sa zakonom. Izmjena nije posljedica neočekivanih događaja tokom proizvodnje.	Izmjena odgovarajućih dijelova dokumentacije. Uporedna tabela prethodnih i novih parametara i graničnih vrijednosti specifikacije.
a)	Sužavanje graničnih vrijednosti specifikacije	Izmjena je u okviru trenutno odobrenih graničnih vrijednosti. Postupak ispitivanja ostaje isti ili su promjene u postupku ispitivanja manje.	
b)	Dodavanje novog parametra specifikacije sa odgovarajućom metodom ispitivanja	Nijedna nova metoda ispitivanja se ne odnosi na novu nestandardnu tehniku ili na standardnu tehniku koja se upotrebljava na novi način.	Izmjena odgovarajućih dijelova dokumentacije za metodu i validaciju i podaci o seriji.
50	Izmjena postupka ispitivanja (uključujući zamjenu ili dodavanje)	Odgovarajuće validacione studije su sprovedene u skladu sa relevantnim smjernicama, i pokazale da je ažurirani postupak ispitivanja barem ekvivalentan prethodnom postupku ispitivanja.	Izmjena odgovarajućih dijelova dokumentacije za metodu i validaciju i podaci o seriji.

	sredstva za doziranje ili primjenu lijeka	Nijedna nova metoda ispitivanja se ne odnosi na novu nestandardnu tehniku ili na standardnu tehniku koja se upotrebljava na novi način.	
51	Ažuriranje dokumentacije o kvalitetu radi sprovođenja ishoda arbitražnog postupka u Evropskoj uniji u skladu sa članom 263 Zakona	Izmjena je primjenljiva samo kada za procjenu nisu potrebni novi ili dodatni podaci.	Izmjena odgovarajućih dijelova dokumentacije.
a)	Gotov lijek je obuhvaćen definisanim područjem primjene arbitražnog postupka		
b)	Gotov lijek nije obuhvaćen definisanim područjem primjene arbitražnog postupka, ali se promjenom implementira ishod postupka		
C. Izmjena dijela dokumentacije o bezbjednosti, efikasnosti i farmakovigilanci			
1	Izmjena imena ili adrese ili kontakt podataka odgovornog lica za farmakovigilancu (<i>qualified person for pharmacovigilance</i> - QPPV)		
2	Izmjena sažetka karakteristika lijeka, obilježavanja ili uputstva za lijek u skladu sa arbitražnim postupkom u Evropskoj uniji (<i>Referral</i>	Veterinarski lijek je obuhvaćen definisanim područjem primjene arbitražnog postupka. Izmjena je primjenljiva samo kada za procjenu nisu potrebni novi ili dodatni podaci. Predloženi sažetak karakteristika lijeka, obilježavanja ili uputstvo za lijek za predmetne djelove su identični djelovima koji su priloženi odluci Evropske Komisije o arbitražnom postupku za referentni lijek	

	<i>procedure</i>) u skladu sa članom 263 Zakona		
3	Izmjena sažetka karakteristika lijeka, uputstva za lijek i obilježavanja generičkog ili hibridnog lijeka nakon procjene iste izmjene kod referentnog lijeka	Izmjena je primjenljiva samo kada za procjenu nisu potrebni novi ili dodatni podaci. Predložene izmjene sažetka karakteristika lijeka, obilježavanja ili uputstva za lijek su identične odobrenim izmjenama za referentni lijek.	
4	Izmjena sažetka karakteristika lijeka, uputstva za lijek i obilježavanja radi implementacije ishoda procedure ili preporuke nadležnog organa ili EMA koje se odnose na mjere upravljanja rizikom u farmakovigilanci u vezi sa veterinarskim lijekom	Izmjena je primjenljiva samo kada za procjenu nisu potrebni novi ili dodatni podaci. Predložene izmjene sažetka karakteristika lijeka, obilježavanja ili uputstva za lijek su identične formulaciji koju je odobrio nadležni organ ili EMA.	
5	Izmjena lokacije glavnog dosijea sistema farmakovigilance (PSMF)		
6	Uvođenje sažetka PSMF ili izmjene sažetka PSMF koje nisu navedene u ovom prilogu		Sažetak PSMF u skladu sa članom 221 stav 1 tačka 6 zakona i članom 6 stav 1 tačka c) ovog pravilnika
7	Uvođenje ili izmjena kao posljedica obaveza i uslova iz dozvole za lijek, uključujući plan upravljanja rizikom	Formulacija se ograničava na odobrenu od strane nadležnog organa ili EMA	

8	Implementacija izmjena sažetka karakteristika lijeka koje nisu navedene u ovom prilogu	Izmjena je primjenljiva samo kada za procjenu nisu potrebni novi ili dodatni podaci. Izmjena ne utiče na kvalitet, bezbjednost ili efikasnost lijeka. Izmjene su po prirodi manje i konzistentne sa podacima koji su trenutno uključeni u sažetak karakteristika lijeka.	
9	Editorijalne izmjene sažetka karakteristika lijeka, uputstva za lijek i obilježavanja lijeka ako uključivanje u predstojeći postupak nije moguće	Izmjena ne utiče na kvalitet, bezbjednost ili efikasnost lijeka.	
10	Izmjene u obilježavanju ili uputstvu za lijek koje nisu povezane sa sažetkom karakteristika lijeka		
a)	Administrativni podaci koji se odnose na nosioca dozvole		
b)	Ostale izmjene	Izmjene su po prirodi manje i konzistentne sa podacima u sažetku karakteristika lijeka. Izmjena ne uključuje uvođenje novog mjesta za puštanje serije lijeka u promet. Izmjena nije promotivne prirode i ne utiče negativno na čitljivost informacija o lijeku.	
c)	Stavljanje naljepnica za sledljivost u ili na kutiju lijeka	Dodavanje ne utiče negativno na čitljivost informacija o lijeku.	
d)	- Zamjena podataka na unutrašnjem ili spoljašnjem pakovanju skraćenicom ili piktogramom (uključujući početno dodavanje)	Nova skraćeniца ili piktogram je uključen u Prilog III ili Prilog IV ovog pravilnika. Dodavanje ne utiče negativno na čitljivost pakovanja.	

	- Zamjena postojeće skraćenice ili piktograma na unutrašnjem ili spoljašnjem pakovanju koja nije u skladu sa propisom koji uređuje listu skraćenica i piktograma koji se koriste na pakovanju veterinarskog lijeka, drugom skraćenicom ili piktogramom		
c)	Usklađivanje obilježavanja jedinice unutrašnjeg pakovanja u skladu sa članom 15 ovog pravilnika	Pakovanje se kvalifikuje kao mala jedinica unutrašnjeg pakovanja u skladu sa članom 16 ovog pravilnika.	
f)	Usklađivanje informacija o lijeku sa zahtjevima posebnog propisa koji uređuje odgovarajuće mjere za obezbjeđivanje efikasne i bezbjedne upotrebe veterinarskih lijekova koji su odobreni i propisani za oralnu primjenu na način drugačiji od primjene medicinirane hrane, a koje životinjama namijenjenim za proizvodnju hrane daje držalac životinja	Izmjena se primjenjuje kada nije potrebna procjena novih ili dodatnih podataka.	